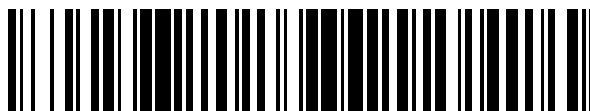


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 996**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011 E 11808427 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2651939**

54 Título: **Compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituidos como inhibidores de tirosina cinasa del receptor de tipo III**

30 Prioridad:

**13.12.2010 US 422547 P**

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

**15.07.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOYS, MARK LAURENCE;  
DELISLE, ROBERT KIRK;  
HICKEN, ERIK JAMES;  
KENNEDY, APRIL L.;  
MARESKA, DAVID A.;  
MARMSATER, FREDRIK P.;  
MUNSON, MARK C.;  
NEWHOUSE, BRAD;  
RAST, BRYSON;  
RIZZI, JAMES P.;  
RODRIGUEZ, MARTHA E.;  
TOPALOV, GEORGE T. y  
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 540 996 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituidos como inhibidores de tirosina cinasa del receptor de tipo III

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos para preparar los compuestos y al uso de los compuestos en el tratamiento. Más en particular, se refiere a ciertos compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituidos, que son inhibidores de tirosina cinasas de receptor de tipo III tales como PDGFR y/o cFMS y/o cKIT (todos por sus siglas en inglés), que son útiles en el tratamiento de la fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras.

10 El PDGFR se expresa en células madre tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimatosas y células de músculos lisos. El PDGFR- $\beta$  se ha implicado en leucemias mieloides. Recientemente, se demostró que hay mutaciones activantes en el dominio de cinasa PDGFR- $\alpha$  en tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) (Wong et al., 2.007, *Histopathology* 51(6): 758-762).

15 Se ha demostrado que PDGFR es un potente mitógeno para la formación de miofibroblastos, un distintivo de afecciones fibróticas y está implicado en la progresión de la fibrosis (Bonner, J. et al., 1.998, *American Journal Physiology* 274 (1Pt1): L72-L80).

20 Además, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PDGF reduce el desarrollo de la fibrosis en diversos modelos experimentales (Yoshiji, et al., 2.006, *Int. J. Mol. Med.* 17: 899-904). Imatinib, por ejemplo, un inhibidor conocido de la señalización de PDGF, ha demostrado actividad anti-fibrótica en diversos modelos animales de fibrosis (Akhmetshina, A., et al., 2.009, *Arthritis Rheumatism* 60 (1): 219-224; Vuorinen, K., et al., 2.007, *Experimental Lung Research* 33 (7): 357-373; Aono, Y., et al., 2.005, *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 171 (11): 1.279-1.285). Hay múltiples informes de casos de pacientes con afecciones fibróticas que se benefician del tratamiento con Imatinib (Kay, J., et al., 2.008, *Arthritis Rheumatism* 58 (8): 2.543-2.548; Distler J., et al., 2.008, *Arthritis Rheumatism* 58 (8): 2.538-2.542; Hirose, Y., et al., 2.002 *International Journal Hematology* 76 (4): 349-353). El imatinib completó recientemente un estudio de fase II controlado con placebo, aleatorizado, en 25 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés).

30 El receptor de factor-1 estimulador de colonias de macrófagos (CSF-1R), una cinasa receptora de tirosina también conocida como cFMS, es el receptor de factor-1 estimulador de colonias (CSF-1), también conocido como M-CSF. El CSF-1 es un importante factor de crecimiento para las células progenitoras del hueso, monocitos, macrófagos y células de linaje del macrófago tales como osteoclastos y células dendríticas. La unión de CSF-1 al dominio extracelular de cFMS induce la dimerización de cFMS y la trans-autofosforilación del dominio de la cinasa cFMS intracelular. Una vez fosforilado, el cFMS sirve como un sitio de acoplamiento para diversas moléculas de señalización citoplasmáticas, cuya activación conduce a la expresión y proliferación del gen novo. La expresión 35 robusta de cFMS está restringida a monocitos, macrófagos de tejido y osteoclastos y, por lo tanto, pueden ser útiles los inhibidores de cFMS en el tratamiento de enfermedades donde los osteoclastos, las células dendríticas y los macrófagos son patógenos, tales como enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer y enfermedades relacionadas con los huesos.

40 El hueso es un tejido dinámico, sometido a un constante proceso de remodelación que tiene lugar para mantener la resistencia y la salud del esqueleto. Este proceso de remodelación implica dos fases: una fase de osteolisis y una fase de osteogénesis. En la osteolisis, los osteoclastos invaden el hueso y lo erosionan liberando ácidos y enzimas que disuelven el colágeno y los minerales. Esto crea una cavidad pequeña en el hueso. En la osteogénesis, los osteoblastos depositan nuevo colágeno y minerales en la cavidad. Cuando la osteolisis y la osteogénesis están en equilibrio, no resulta un cambio neto en la masa ósea. Sin embargo, en ciertas condiciones patológicas, la osteolisis es más activa que la osteogénesis, dando como resultado una pérdida neta de hueso.

45 Una causa particularmente seria de osteolisis excesiva localizada es la metástasis de cáncer para los huesos. Las células cancerígenas con frecuencia segregan factores, tales como M-CSF, que fomentan el desarrollo y la actividad de los osteoclastos. Cuando dichos tumores cancerígenos se establecen en el hueso, fomentan un extenso daño osteolítico y pueden dar como resultado, por ejemplo, fractura de los huesos y compresión medular. Dicha osteolisis asociada a tumores coincide con muchos tipos de tumores malignos, incluyendo tumores malignos hematológicos 50 (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renales y tiroides). De acuerdo con esto, sigue existiendo la necesidad de tratamientos que reduzcan o retarden las complicaciones que surgen de la extensión del cáncer a los huesos.

55 Cuando tiene lugar una excesiva osteolisis por áreas amplias del esqueleto, entra dentro de la descripción genérica de la osteoporosis. Los tipos comunes de osteoporosis incluyen pérdida ósea relacionada con la edad, post-menopáusica, inducida por tratamientos (por ejemplo, como resultado de tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o tratamiento anti-andrógenos), osteoporosis asociada a la diabetes y por inactividad. Sólo en los Estados Unidos, millones de individuos padecen la enfermedad y su dolor intrínseco, deformidades y fracturas por debilitamiento.

Los osteoclastos son células multinucleadas que proceden de precursores monocíticos y operan bajo el control de numerosas citocinas y factores de crecimiento. La diferenciación de los precursores monocíticos en los osteoclastos es un procedimiento complejo que requiere tanto M-CSF como RANKL (activador del receptor del ligando NF-kappa B). Inhibir el desarrollo y la función de los osteoclastos es una propuesta deseable para tratar la osteolisis excesiva. Sin embargo, las sustancias disponibles en la actualidad que lo hacen presentan una utilidad limitada y con frecuencia producen efectos secundarios significativos. Así, existe una continua necesidad de tratamientos eficaces y prácticos para procesos osteolíticos excesivos.

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

Los tumores sólidos comprenden una serie de tipos de células, incluyendo macrófagos. Se cree que estos macrófagos asociados a tumores (los TAM, por sus siglas en inglés) desempeñan una serie de funciones para activar el progreso y la metástasis de los tumores (Pollard, J.W., Nat. Rev. cancer, 2.004, 4: 71; Lewis, C. E. y Pollard, J. W., cancer Res., 2.006, 66: 605). En la selección del entorno tumoral, los macrófagos liberan factores implicados en el crecimiento y la motilidad de las células tumorales. El desarrollo y la proliferación de monocitos/macrófagos depende de la ruta de señalización de CSF-1R y su ligando CSF-1. Los estudios de reducción recientes en modelos de cáncer mostraron una función para M-CSF en la activación del crecimiento tumoral y la progresión a metástasis (Chitu, V. y Stanley, E. R., Curr. Opin. Immunol., 2.006, 18: 39-48; Pollard, J. W., Nature Rev. Cancer, 2.004, 80: 59-65; Paulus, P., et al., Cancer Res. 2.006, 66: 4.349-4.356). La inhibición de esta ruta, por lo tanto, podía reducir los niveles de TAM, conduciendo a múltiples efectos sobre los tipos de tumores en que los macrófagos tienen una presencia significativa.

Los macrófagos también son una fuente predominante de factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) en el pannus destructivo de la artritis reumatoide. TNF e IL-1 activan la expresión estromal de los factores hematopoyéticos incluyendo CSF-1. A su vez, CSF-1 selecciona los monocitos y fomenta la supervivencia de los macrófagos, la activación funcional y en algunos marcos, la proliferación. Así, TNF y CSF-1 interactúan en un ciclo de perpetuación que conduce a inflamación y destrucción de la articulación. Los números de macrófagos también son elevados en la placa aterosclerótica (Arch. Pathol. Lab. Med. 1.985, 109: 445-449) donde se piensa que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

También se cree que los mecanismos inflamatorios desempeñan un papel importante en la hiperalgesia resultante de lesión nerviosa. El daño a los nervios puede estimular la infiltración de macrófagos y aumentar el número de células T activadas (Abbadie, C., 2.005, Trends Immunol. 26 (1): 529-534). En estas condiciones, las respuestas neuroinflamatorias e inmunitarias contribuyen tanto al desarrollo y mantenimiento de dolor como el propio daño inicial. La función de los monocitos/macrófagos circulantes en el desarrollo de hiperalgesia neuropática y degeneración de Wallerian debido a lesión parcial de los nervios se confirmó en un modelo animal (Liu et al., Pain, 2.000, 86: 25-32) en que se redujeron los macrófagos después de ligadura del nervio ciático. En este estudio, el tratamiento de ratas con lesiones nerviosas con Cl<sub>2</sub>MDP encapsulado en liposomas (diclorometileno difosfonato), que se indica que reduce de manera eficaz el número de macrófagos en el sitio de transacción nerviosa, alivió la hiperalgesia térmica y redujo la degeneración de los axones tanto mielínicos como amielínicos. Además, en muchos casos el dolor neuropático está asociado a inflamación nerviosa (neuritis) en ausencia de lesión nerviosa. Basándose en un modelo animal de neuritis (Tal M., Curr. Rev. Pain 1.999, 3 (6): 440-446), se ha sugerido que hay una función para algunas citocinas en la nocicepción e hiperalgesia provocando sensibilización periférica, en que no se observa traumatismo ni inflamación clásica de tejido. Así, la reducción de macrófagos por administración de un inhibidor de cFMS podía presentar un potencial clínico en el tratamiento o la prevención de dolor neuropático, como un resultado de lesión nerviosa y en ausencia de lesión nerviosa.

Se conocen diversas clases de inhibidores de moléculas pequeñas de cFMS que se dice que son útiles para tratar el cáncer, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (Huang, H. et al., J. Med. Chem, 2.009, 52, 1.081-1.099; Scott, D. A. et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2.009, 19, 697-700).

El receptor de C-KIT, también denominado CD117, se expresa en la superficie de diversos tipos de células, incluyendo células madre hematopoyéticas. Este receptor de citocinas está asociado a ciertas formas de cáncer gástrico (Novak, C. et al., 2.010 Mini Rev. Med. Chem. 10 (7): 624-634). Imatinib y Sunitinib son ambos inhibidores de cKIT y son eficaces en general en el tratamiento de pacientes con GIST. Finalmente, sin embargo, los pacientes desarrollan resistencia a los dos agentes y las opciones alternativas quedan limitadas.

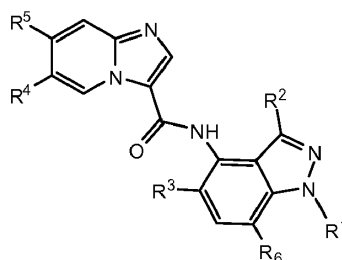
Hay evidencia de que cKIT y los mastocitos desempeñan una función perjudicial en marcos de fibrosis. Por ejemplo, los mastocitos se concentran en el subepitelio de las vías respiratorias pequeñas, lesional, en bronquiolitis obliterante (Fuehrer, N. et al., 2.009, Archives Pathology Laboratory Medicine 133 (9): 1.420-1.425). Además, hay evidencia de que las células positivas de cKIT están implicadas en la patogénesis de obstrucción de la unión ureteropélvica (Ozel, S. et al., 2.009, Journal Pediatric Urology, 27 de agosto).

La hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés) implica el aumento de la presión sanguínea en la arteria pulmonar y hay pruebas de que los progenitores endoteliales disfuncionales que sobreexpresan cKIT contribuyen a la patología de PAH (Toshner, M., et al., 2.009, American Journal Critical Care Medicine 180 (8): 780-787).

## 5 Compendio de la invención

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

De acuerdo con esto, una realización de esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula I general:



I

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se define en la presente memoria.

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

15 En otro aspecto de la invención, se describe un método para inhibir tirosina cinasas de receptor de tipo III tales como PGDFR, cFMS y/o cKIT en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

20 En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

45 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero.

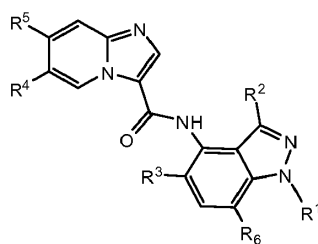
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

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

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

### Descripción detallada de la invención

- 10 De acuerdo con una realización, esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula I general:



I

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

R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o (N-alkil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>-;

- 15 hetAr<sup>1</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), alcoxi (C1-4), halógeno, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo (C3-6);

m es 0, 1 ó 2;

- 20 hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6);

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarílico 5,6-condensado, bicíclico, que tiene dos átomos de nitrógeno de anillo;

hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con -C(=O)(alquilo C1-6) o -C(=O)O(alquilo C1-6);

- 25 Ar<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo (C1-6), CN, CF<sub>3</sub>, OH, alcoxi (C1-6), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo(C1-6)), -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o benciloxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H o alquilo (C1-6);

n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o CH<sub>3</sub>;

- 30 R<sup>3</sup> es H, F o Cl;

R<sup>4</sup> es H, CN, F, Cl, Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH o -C(=O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de:

H,

halógeno,

- 35 CN,

OH,

hetAr<sup>4</sup>,

- hetAr<sup>5</sup>,  
 hetCyc<sup>2</sup>,  
 hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-,  
 hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4),  
 5 hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4),  
 (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4),  
 hidroxialcoxi (C1-6),  
 dihidroxialcoxi (C2-6),  
 alcoxi (C1-6),  
 10 [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4),  
 [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4),  
 [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4),  
 (alquil C1-4)C(=O)-,  
 hidroxialquilo (C1-6),  
 15 dihidroxialquilo (C2-6),  
 [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4),  
 N-(alquil C1-3)piridinona,  
 hetAr<sup>6</sup>,  
 hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-,  
 20 (hetCyc<sup>7</sup>)-O-,  
 hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4),  
 difluoroaminoalcoxi (C1-4),  
 [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4),  
 (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio-,  
 25 (alquil C1-4)OC(=O)- y  
 R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NC(=O)-;

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

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

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

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

hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) y halógeno;

- 40 hetCyc<sup>4</sup> es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en el que uno de dichos átomos de nitrógeno del anillo se oxida opcionalmente a N(O) y en el que dicho

átomo de S del anillo se oxida opcionalmente a SO o SO<sub>2</sub>, en el que hetCyc<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, OH, alquilo (C1-6), (alcoxi C1-4)alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)- y alcoxi (C1-6);

5 hetCyc<sup>5</sup> es un espiroheterociclo que tiene 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en el que hetCyc<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo (C1-6);

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

hetCyc<sup>7</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y OH;

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

R<sup>c</sup> es H o alquilo (C1-4);

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

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

R<sup>6</sup> es H o Cl.

20 Los compuestos de la Fórmula I son inhibidores de tirosina cinasas de receptor de tipo III tales como PDGFR, cFMS y cKIT y son útiles para tratar enfermedades y trastornos seleccionados de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero con necesidad del mismo.

En una realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-.

25 En una realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, en el que hetAr<sup>1</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), alcoxi (C1-4), halógeno, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo (C3-6). En una realización, hetAr<sup>1</sup> es piridilo o pirimidilo. En una realización, hetAr<sup>1</sup> es piridilo.

Ejemplos de sustituyentes de alquilo (C1-6) para hetAr<sup>1</sup> incluyen sustituyentes de alquilo (C1-4) tales como: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

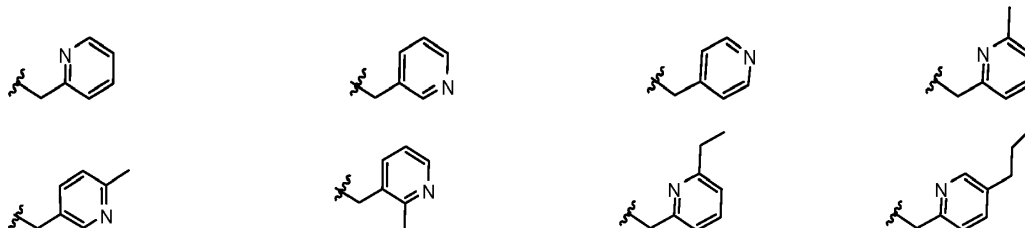
Ejemplos particulares de sustituyentes de alcoxi (C1-4) para hetAr<sup>1</sup> incluyen metoxi y etoxi.

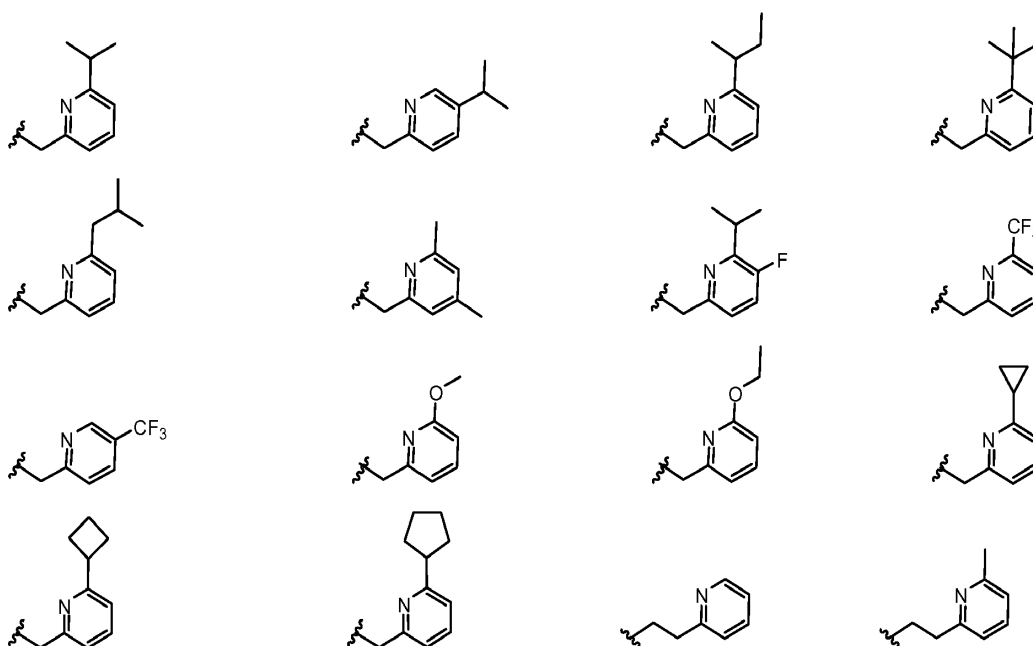
30 Un ejemplo particular de un sustituyente halógeno para hetAr<sup>1</sup> es flúor.

Ejemplos particulares de sustituyentes de cicloalquilo (C3-6) para hetAr<sup>1</sup> incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarílico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En ciertas realizaciones, hetAr<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2.

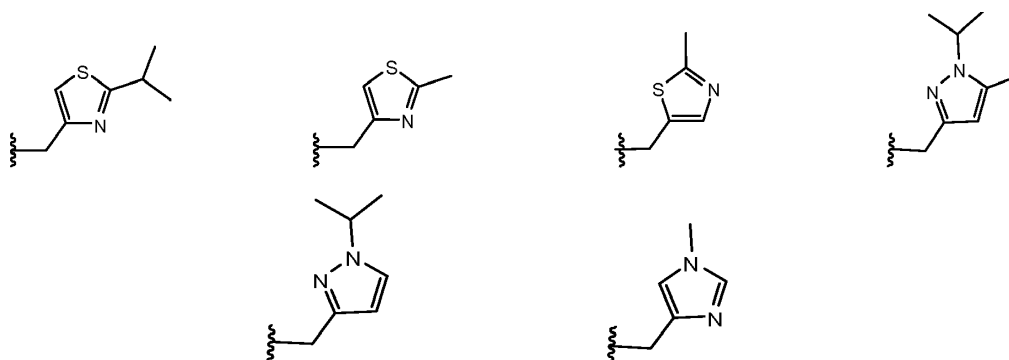
40 Valores particulares para R<sup>1</sup> cuando se representa por hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- incluyen las estructuras:





- 5 En una realización,  $R^1$  es  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6). En una realización,  $\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6). Ejemplos particulares de anillos de  $\text{hetAr}^2$  incluyen tiazolilo, pirazolilo e imidazolilo. Ejemplos de sustituyentes alquilo (C1-6) para  $\text{hetAr}^2$  incluyen grupos alquilo (C1-4), por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización,  $\text{hetAr}^2$  está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

- 15 Ejemplos particulares de  $R^1$  cuando se representa por  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$  incluyen las estructuras:



En una realización,  $R^1$  es  $\text{hetAr}^3\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^3$  es un anillo heteroarílico 5, 6-condensado, bicíclico, que tiene dos átomos de nitrógeno de anillo. Un ejemplo particular de  $\text{hetAr}^3\text{CH}_2^-$  es un grupo con la estructura:

- 20 En una realización,  $R^1$  es (cicloalquil C3-6)- $\text{CH}_2^-$ . Ejemplos particulares incluyen ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo con las estructuras:



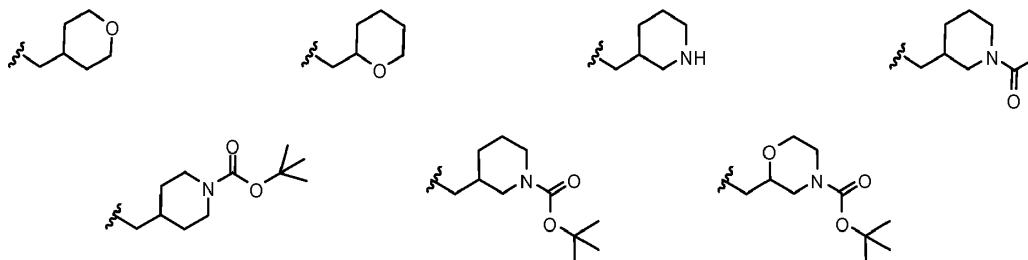
respectivamente.



En una realización,  $R^1$  es (cicloalquil C3-6)- $CH_2$ -,  $hetCyc^1CH_2$ -,  $Ar^1(CH_2)_n$ - o (N-alquil C1-3)piridinonil- $CH_2$ -.

5 En una realización,  $R^1$  es  $hetCyc^1CH_2$ -, donde  $hetCyc^1$  es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con -C(=O)(alquilo (C1-6)) o -C(=O)O(alquilo (C1-6)). Ejemplos de  $hetCyc^1$  incluyen anillos de tetrahidropiraniilo, piperidinilo y morfolinilo. En una realización,  $hetCyc^1$  está opcionalmente sustituido con -C(=O)CH<sub>3</sub> o -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Ejemplos particulares de  $R^1$  cuando se representa por  $hetCyc^1CH_2$ - incluyen las estructuras:

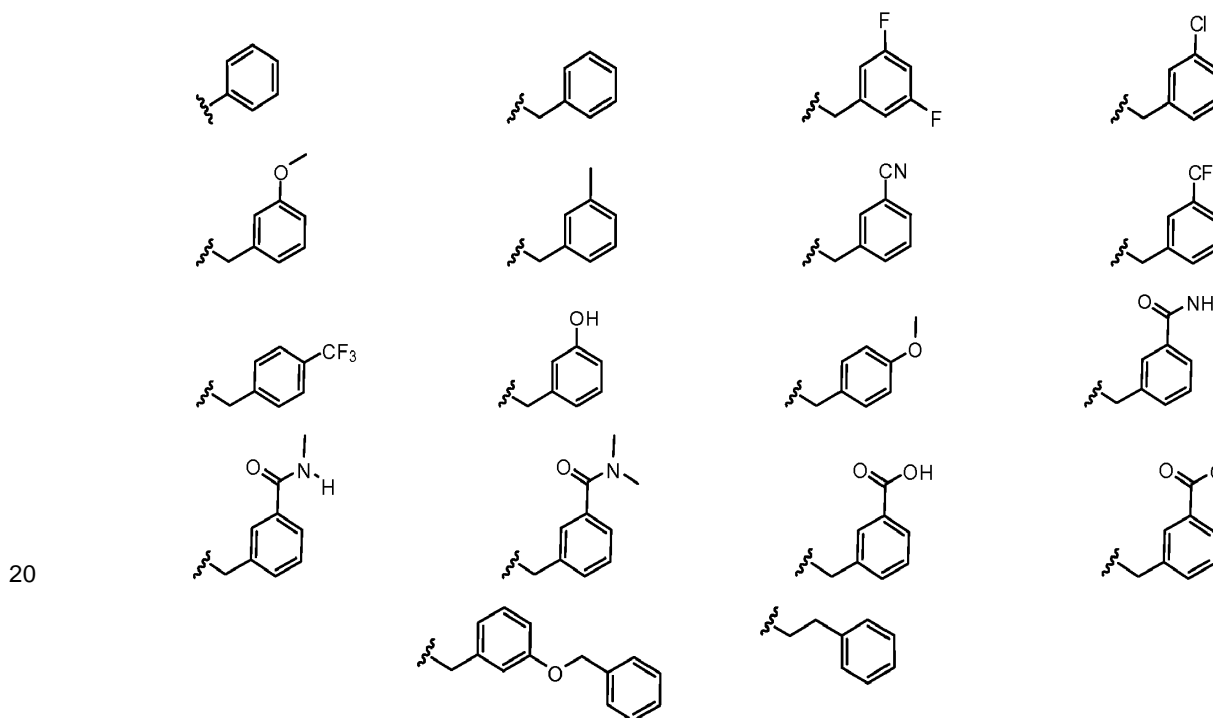


10 En una realización,  $R^1$  es  $Ar^1(CH_2)_n$ -, donde  $Ar^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo (C1-6), CN, CF<sub>3</sub>, OH, alcoxi (C1-6), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo (C1-6)), -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> oenciloxi.

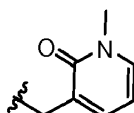
En una realización,  $R^1$  es  $Ar^1(CH_2)_n$ -, donde  $Ar^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: F, Cl, metilo, CN, CF<sub>3</sub>, OH, metoxi, -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oenciloxi.

15 En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En una realización, n es 2.

Ejemplos particulares de  $R^1$  cuando se representa por  $Ar^1(CH_2)_n$ - incluyen las estructuras:



En una realización,  $R^1$  es N-(alquil C1-3)piridinonil- $CH_2$ -, esto es, un sustituyente piridinonil- $CH_2$ - en el que el átomo de nitrógeno del piridinonilo está sustituido con alquilo (C1-3). Un ejemplo particular de  $R^1$  es la estructura:



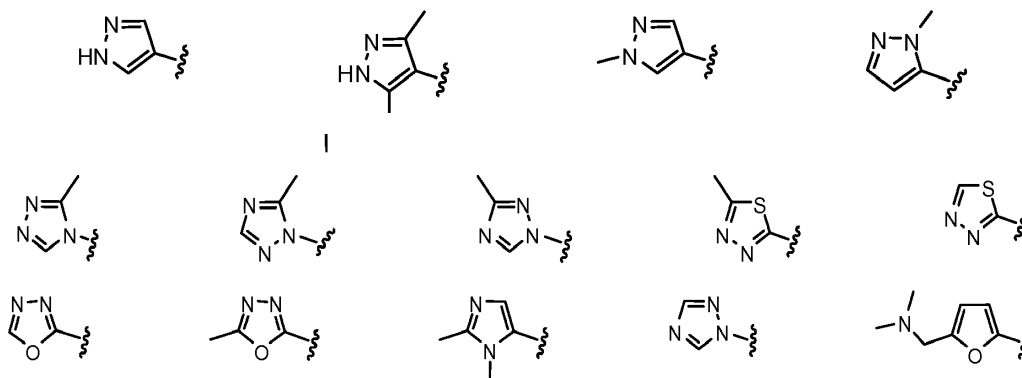
25 En una realización,  $R^5$  es H.

En una realización, R<sup>5</sup> es halógeno. En una realización, R<sup>5</sup> es F o Br.

En una realización, R<sup>5</sup> es CN.

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

- 5 En una realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup>, donde hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-. En una realización, al menos uno de dicho heteroátomos del anillo es nitrógeno. En las realizaciones en las que al menos uno de dichos heteroátomos del anillo es nitrógeno, hetAr<sup>4</sup> puede ser un radical de nitrógeno (esto es, hetAr<sup>4</sup> está ligado al anillo de imidazopiridina de la Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno del anillo de hetAr<sup>4</sup>) o un radical carbonado (esto es, hetAr<sup>4</sup> está ligado al anillo de imidazopiridina de la Fórmula I a través de un átomo de carbono del anillo de hetAr<sup>4</sup>). Ejemplos de hetAr<sup>4</sup> incluyen anillos de pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-. En ciertas realizaciones, hetAr<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, hetAr<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-. Ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando se representa por hetAr<sup>4</sup> incluyen las estructuras:



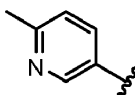
- 20 En una realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup> donde hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno de anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), tal como metilo. En una realización, hetAr<sup>4</sup> se selecciona de:



- 25 En una realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>5</sup>, donde hetAr<sup>5</sup> es un anillo heteroarílico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6). Ejemplos de hetAr<sup>5</sup> incluyen anillos de pirimidilo y piridilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de (alquilo (C1-6), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando se representa por hetAr<sup>5</sup> incluyen las estructuras:

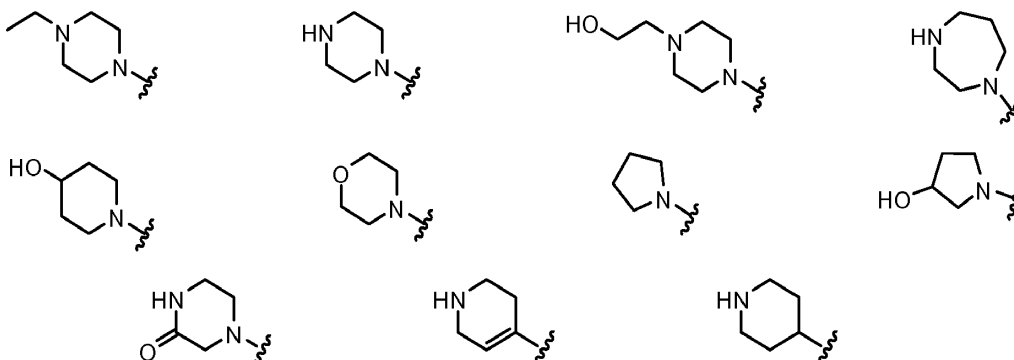


- 35 En una realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>5</sup>, donde hetAr<sup>5</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), tal como metilo o etilo. En una realización, hetAr<sup>5</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con metilo. En una realización, hetAr<sup>5</sup> es:

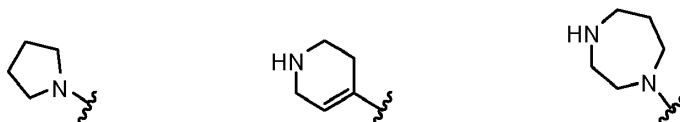


En una realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^2$ , donde  $\text{hetCyc}^2$  es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH y oxo, siempre que dicho oxo esté en un átomo de carbono. En una realización, al menos uno de dichos heteroátomos de anillo de  $\text{hetCyc}^2$  es N. En una realización, cuando  $\text{hetCyc}^2$  incluye al menos un átomo N del anillo,  $\text{hetCyc}^2$  es un radical de nitrógeno, esto es,  $\text{hetCyc}^2$  está ligado al anillo de imidazopiridina de la Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno del anillo de  $\text{hetCyc}^2$ . En una realización, cuando  $\text{hetCyc}^2$  incluye al menos un átomo N del anillo,  $\text{hetCyc}^2$  es un radical de carbono, esto es,  $\text{hetCyc}^2$  está ligado al anillo de imidazopiridina de la Fórmula I a través de un átomo de carbono del anillo de  $\text{hetCyc}^2$ . Ejemplos de  $\text{hetCyc}^2$  incluyen anillos de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiridinilo y diazepanilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH y oxo. En ciertas realizaciones,  $\text{hetCyc}^2$  está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, OH,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$ - y oxo. En una realización,  $\text{hetCyc}^2$  está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

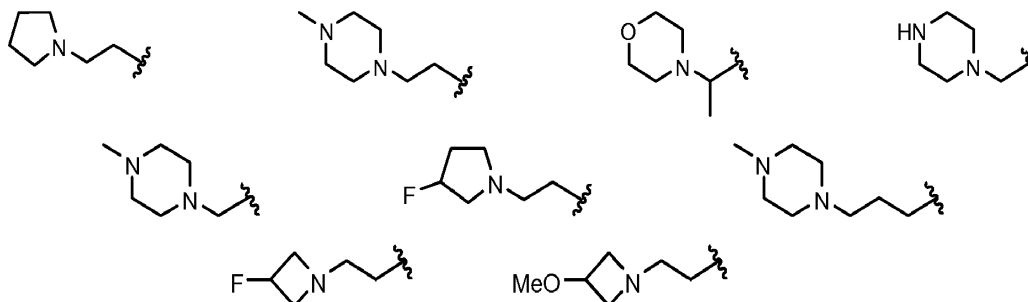
15 En una realización, ejemplos de  $R^5$  cuando se representa por  $\text{hetCyc}^2$  incluyen las estructuras:



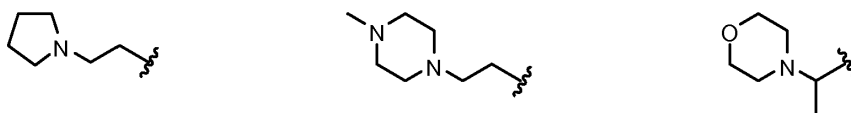
20 En una realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^2$ , donde  $\text{hetCyc}^2$  es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo. En una realización,  $\text{hetCyc}^2$  se selecciona de las estructuras:



25 En una realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3$  (alquil C1-4)-, donde  $\text{hetCyc}^3$  es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) y halógeno. Ejemplos de  $\text{hetCyc}^3$  incluyen anillos de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) y halógeno. En una realización,  $\text{hetCyc}^3$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-6) y halógeno. En ciertas realizaciones,  $\text{hetCyc}^3$  está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, flúor y metoxi. En ciertas realizaciones,  $\text{hetCyc}^3$  está sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3$  alquilo (C1-3). Ejemplos particulares de  $R^5$  cuando se representa por  $\text{hetCyc}^3$  (alquil C1-4)- incluyen las estructuras:

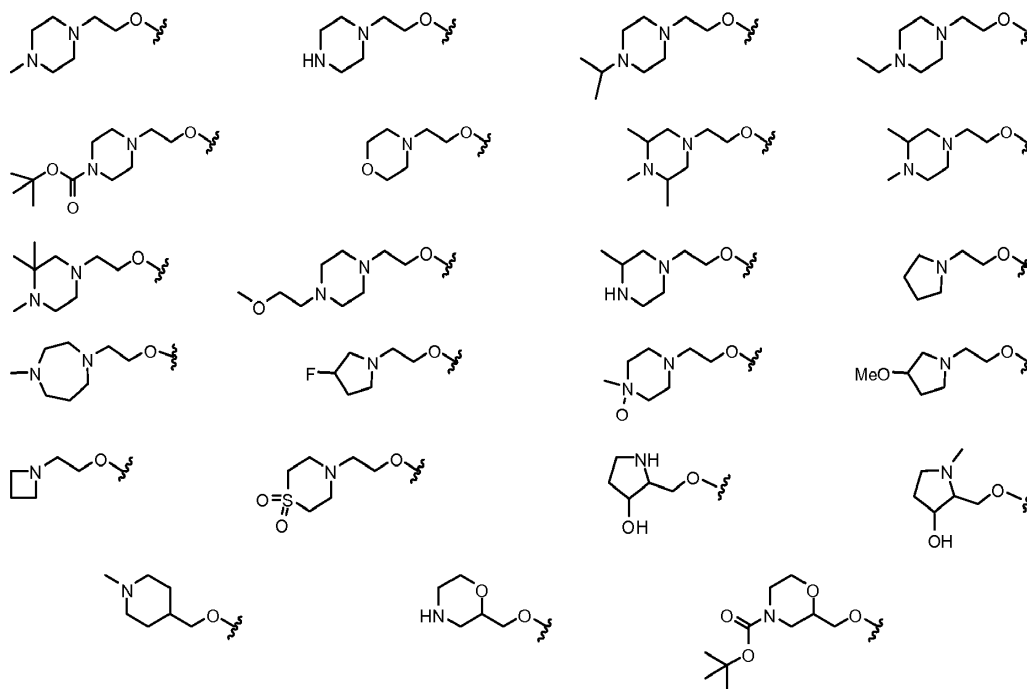


35 En una realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3$  (alquil C1-4)- donde  $\text{hetCyc}^3$  es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en el que  $\text{hetCyc}^3$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo (C1-6). En una realización,  $\text{hetCyc}^3$  (alquil C1-4)- se selecciona de las estructuras:

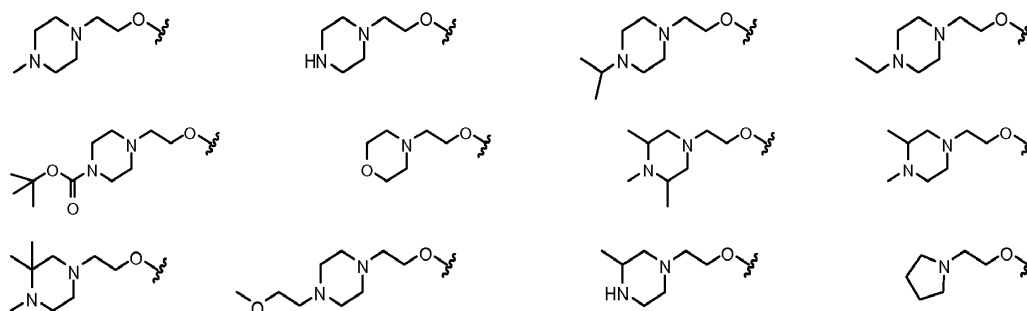


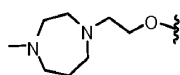
En una realización,  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hetCyc<sup>4</sup>, donde hetCyc<sup>4</sup> es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en el que uno de dichos átomos de nitrógeno del anillo se oxida opcionalmente a N(O) y en el que dicho átomo de S del anillo se oxida opcionalmente a SO o SO<sub>2</sub>, en el que hetCyc<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, OH, alquilo (C1-6), (alcoxi C1-4)alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)- y alcoxi (C1-6). Ejemplos de hetCyc<sup>4</sup> incluyen azetidinio, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo, 1-metil-piperazinil-1-óxido y tiomorfolinil-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, OH, alquilo (C1-6), (alcoxi C1-4)alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)- y alcoxi (C1-6). En ciertas realizaciones, hetCyc<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, isopropilo, flúor, metoxi, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, OH y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COC(=O)-. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-2).

15 En una realización, los ejemplos de  $R^5$  cuando se representa por hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) incluyen las estructuras:

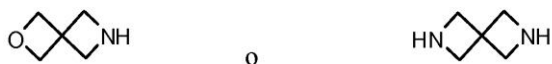


En una realización,  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hetCyc<sup>4</sup>, donde hetCyc<sup>4</sup> es un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), (alcoxi C1-4)alquilo (C1-6) y alquil (C1-4)-OC(=O)-. En una realización, hetCyc<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de: metilo, etilo, isopropilo, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COC(=O)-. En una realización, los ejemplos de  $R^5$  cuando se representa por hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) incluyen las estructuras:



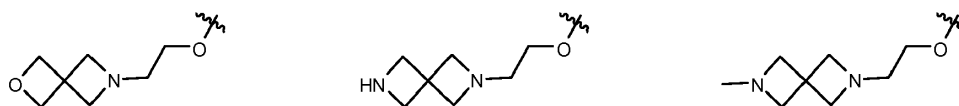


5 En una realización,  $R^5$  es hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hetCyc<sup>5</sup>, donde hetCyc<sup>5</sup> es un espiroheterociclo que tiene 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo (C1-6). Como se usa en la presente memoria, el término "espiroheterociclo" se refiere a un sistema que comprende dos anillos, siendo uno de los cuales un heterociclo que contiene nitrógeno, teniendo dichos anillos un átomo de carbono en común, tal como, por ejemplo, un sistema de anillo de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano o uno de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano con la estructura:

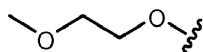


10 respectivamente. En una realización, hetCyc<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo (C1-6), por ejemplo metilo.

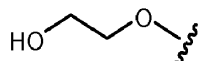
En una realización, los ejemplos de  $R^5$  cuando se representa por hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4) incluyen las estructuras:



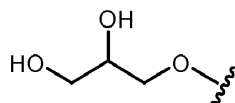
15 En una realización,  $R^5$  es (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente (alcoxi C1-3) tal como metoxi. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4) incluye un sustituyente metoxietoxi con la estructura:



20 En una realización,  $R^5$  es hidroxialcoxi (C1-6), esto es, un grupo alcoxi (C1-6) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hidroxilo. En una realización,  $R^5$  es hidroxialcoxi (C1-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por hidroxialcoxi (C1-6) incluye la estructura:

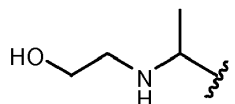


25 En una realización,  $R^5$  es dihidroxialcoxi (C2-6), esto es, un grupo alcoxi (C2-6) en el que dos de los átomos de carbono se sustituyen cada uno con un grupo hidroxilo. En una realización,  $R^5$  es dihidroxialcoxi (C2-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por dihidroxialcoxi (C2-6) es la estructura:

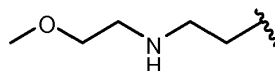


En una realización,  $R^5$  es alcoxi (C1-6). En una realización,  $R^5$  es alcoxi (C1-4). En una realización,  $R^5$  es metoxi o etoxi.

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



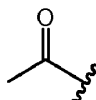
35 En una realización,  $R^5$  es [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), esto es, un grupo alquilo (C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino, por ejemplo un sustituyente metoxi(alquil C1-4)NH-. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es la estructura:



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



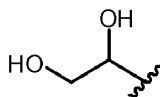
5 En una realización,  $R^5$  es (alquil C1-4)C(=O)-. Un ejemplo particular de  $R^5$  incluye la estructura:



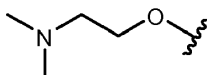
En una realización,  $R^5$  es hidroxialquilo (C1-6), esto es, un grupo alquilo (C1-6) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hidroxilo. En una realización,  $R^5$  es hidroxialquilo (C1-4). Ejemplos particulares de  $R^5$  incluyen las estructuras:



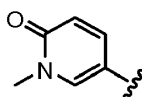
En una realización,  $R^5$  es dihidroxialquilo (C2-6), esto es, un grupo alquilo (C1-6) como se define en la presente memoria en el que dos de los átomos de carbono se sustituyen cada uno con un grupo hidroxilo. En una realización,  $R^5$  es dihidroxialquilo (C2-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  es la estructura:



15 En una realización,  $R^5$  es [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un di(alquil C1-3)amino, por ejemplo un grupo dimetilamino. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) incluye la estructura:



20 En una realización,  $R^5$  es N-(alquil C1-3)piridinona. Un ejemplo particular incluye N-metilpiridinona que se puede representar por la estructura:



25 En una realización,  $R^5$  es hetAr<sup>6</sup>, donde hetAr<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico bicíclico, parcialmente insaturado, de 9 miembros, que tiene 3 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6). Ejemplos de hetAr<sup>6</sup> incluyen un anillo heteroarílico de 5 miembros condensado a un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros, en el que uno o ambos de dichos anillos están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de (alquilo (C1-6)). Los ejemplos particulares incluyen anillos de 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazina opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de (alquilo (C1-6)), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Valores particulares para  $R^5$  cuando se representa por hetAr<sup>6</sup> incluyen las estructuras:

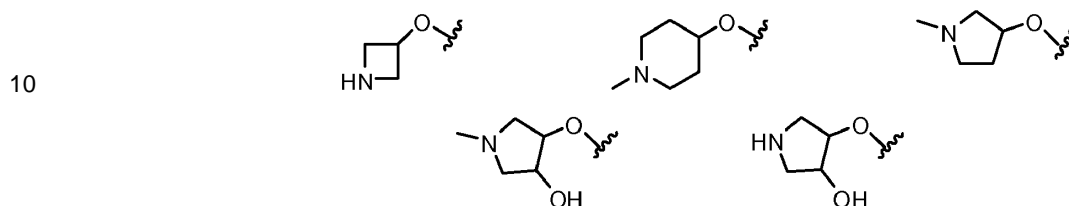
30



35 En una realización,  $R^5$  es hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-, donde hetCyc<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6). Ejemplos de hetCyc<sup>6</sup> incluyen anillos de piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), por ejemplo alquilo (C1-4), tales como metilo o etilo. Ejemplos particulares de  $R^5$  cuando se representa por hetCyc<sup>6</sup>C(=O)- incluyen las estructuras:



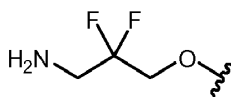
5 En una realización,  $R^5$  es (hetCyc<sup>7</sup>)-O-, donde hetCyc<sup>7</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y OH. Ejemplos de hetCyc<sup>7</sup> incluyen anillos azetidino, pirrolidino, piperidino y piperazino opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y OH. En ciertas realizaciones hetCyc<sup>7</sup> es azetidino, pirrolidino o piperidino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y OH. En ciertas realizaciones, hetCyc<sup>7</sup> está sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Ejemplos particulares de  $R^5$  cuando se representa por (hetCyc<sup>7</sup>)-O- incluyen las estructuras:



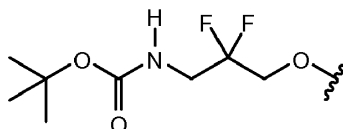
15 En una realización,  $R^5$  es hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hetCyc<sup>8</sup>, donde hetCyc<sup>8</sup> es un anillo heterocíclico de 8 miembros de puente que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C1-6). Ejemplos de anillos hetCyc<sup>8</sup> incluyen anillos 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano opcionalmente sustituidos con alquilo (C1-6). Ejemplos particulares de  $R^5$  cuando se representa por hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4) incluyen las estructuras:



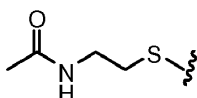
20 En una realización,  $R^5$  es difluoroaminoalcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que uno de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi como se define en la presente memoria es reemplazado con un grupo amino y dos de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi como se define en la presente memoria se reemplazan cada uno con un átomo de flúor. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por difluoroaminoalcoxi (C1-4) es la estructura:



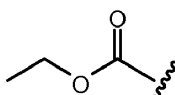
30 En una realización,  $R^5$  es [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4), esto es, un grupo alcoxi (C1-4) como se define en la presente memoria en el que dos de los átomos de carbono se sustituyen cada uno con un átomo de flúor y uno de los átomos de carbono está sustituido con una (alcoxi C1-4)carbonilamida, por ejemplo un grupo (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OC(=O)NH-. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4) es la estructura:



35 En una realización,  $R^5$  es (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio-, esto es, un grupo alquil (C2-4)-tio en que el radical está sobre el átomo de azufre, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente (alquil C1-4)C(=O)NH-. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando se representa por (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio incluye la estructura:

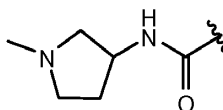
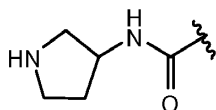


En una realización,  $R^5$  es (alquil C1-4)OC(=O)-. Un ejemplo particular de  $R^5$  es la estructura:

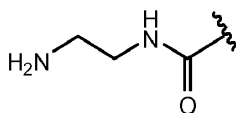


En una realización,  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , donde  $R^c$  es H o metilo y  $R^d$  es alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4) o [di(alquilo C1-4)amino](alquilo C1-4). En una realización,  $R^c$  es H. En una realización,  $R^c$  es metilo.

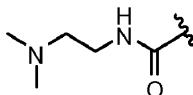
5 En una realización,  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , donde  $R^c$  es H o metilo y  $R^d$  es hetCyc<sup>10</sup>. Ejemplos de grupos hetCyc<sup>10</sup> incluyen anillos pirrolidinilo opcionalmente sustituidos con alquilo (C1-6), por ejemplo alquilo (C1-4), tales como metilo o etilo. Ejemplos particulares de  $R^5$  incluyen las estructuras:



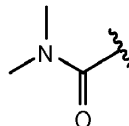
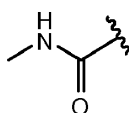
En una realización,  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , donde  $R^c$  es H o metilo y  $R^d$  es aminoalquilo (C1-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  es la estructura:



10 En una realización,  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , donde  $R^c$  es H o metilo y  $R^d$  es [di(alquilo C1-4)amino]alquilo (C1-4)-. En una realización  $R^d$  es dimetilamino(alquilo C1-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  incluye la estructura:



15 En una realización,  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , donde  $R^c$  es H o metilo y  $R^d$  es alquilo (C1-4). Un ejemplo particular de  $R^5$  incluye las estructuras:



20 En una realización,  $R^5$  se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-4), [hidroxialquilo (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquilo C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquilo C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquilo C1-3)piridinona.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de H, halógeno, CN y OH.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup> y hetCyc<sup>3</sup>(alquilo C1-4)-.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de hetAr<sup>4</sup> o hetAr<sup>5</sup>.

25 En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-4) y alquilo C3)amino]alcoxi (C1-4).

En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de hetCyc<sup>2</sup> o hetCyc<sup>3</sup>(alquilo C1-4)-.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) o hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4).

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4).

30 En ciertas realizaciones,  $R^5$  es (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4).

En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquilo (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquilo C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquilo C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6) y [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi (C1-4).



En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de [hidroxialquilo (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y dihidroxialquilo (C2-4).

En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de: hetAr<sup>6</sup>, hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-, (hetCyc<sup>7</sup>)-O-, hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4), difluoroaminoalcoxi (C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)NHalquilo (C2-4)tio-, (alquil C1-4)OC(=O)- y R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NC(=O)-.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es H.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es F.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es Cl.

10 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>3</sup> es H.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>3</sup> es F.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>3</sup> es Cl.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es H.

15 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es CN.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es F.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es Cl.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es Br.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es -OMe.

20 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es -OCF<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es -CF<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es -C(=O)NH<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>4</sup> se selecciona de: H, CN, Br, -OMe, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH o -C(=O)NH<sub>2</sub>.

25 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es H.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es Cl.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son H.

30 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es: hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o (N-alquil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es H, F, Cl o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H, F o Cl; R<sup>4</sup> es H, CN, Br, -OMe, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH o -C(=O)NH<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquilo (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquil C1-3)piridinona y R<sup>6</sup> es H o Cl; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetCyc<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, n, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

40 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquilo (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquil C1-3)piridinona y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

45 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquilo (C2-4)amino]-

alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquil C1-3)piridinona y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

- 5 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) o hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4) y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

10 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) o hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4) y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup> o hetAr<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup> y hetAr<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

- 15 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>2</sup> o hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)- y R<sup>6</sup> es H; donde m, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetAr<sup>3</sup>, hetCyc<sup>2</sup> y hetCyc<sup>3</sup> son como se define para la Fórmula I.

20 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o (N-alquil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es F, Cl, H o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquil C1-3)piridinona y R<sup>6</sup> es H; donde hetCyc<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, n, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>4</sup> y hetCyc<sup>5</sup> son como se define para la Fórmula I.

25 En una realización, la Fórmula I no incluye los siguientes compuestos: ácido 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoico y 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida.

30 Los términos "alquilo (C1-6)", "alquilo (C1-4)", "alquilo (C2-4)" y "alquilo (C2-6)" como se usan en la presente memoria se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificados, saturados, de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, dos a cuatro átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo.

35 Los términos "alcoxi (C1-6)", "alcoxi (C1-4)", "alcoxi (C2-4)" y "alcoxi (C2-6)" como se usan en la presente memoria se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, dos a cuatro átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en los que el radical está sobre el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, el guión en el lado izquierdo o el derecho de la fórmula indica que la valencia libre está sobre la izquierda de la porción derecha, respectivamente, del sustituyente.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

40 Se apreciará que algunos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y se pueden preparar y aislar, por lo tanto, como una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica o diastereómera o en una forma enantioméricamente o diastereoméricamente pura. Se desea que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitándose a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

45 Puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (de ahora en adelante separados) al grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican la extracción multifase, cristalización de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier serie de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de presión alta, media y baja; analítica de pequeña escala; cromatografía de lecho móvil simulado ("SMB, por sus siglas en inglés") y de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y súbita a pequeña escala. Un experto en la materia aplicará técnicas lo más probablemente para conseguir la separación deseada.

Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereómera por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separar los diastereómeros y convertir (por ejemplo, hidrolizar) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar por uso de una columna HPLC quiral. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante métodos conocidos para los expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando métodos conocidos en la técnica, tales como: (1) formación de sales diastereómeras, iónicas, con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereómeros de reactivos de derivación quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1.993.

Bajo el método (1), se pueden formar sales diastereómeras por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como: brucina, quinina, efedrina, estrichnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), con compuestos asimétricos que soportan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereómeras pueden ser inducidas a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para separación de los isómeros ópticos de aminocompuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereómeras.

Alternativamente, por el método (2), el sustrato que se tiene que resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (Eliel, E. y S. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1.994, pág. 322). Los compuestos diastereómeros se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivación quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster mentílico, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de base o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of ( $\pm$ )-5-Bromonicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." *J. Org. Chem.* Vol. 47, N° 21 (1.982): pág. 4.165-4.167), de la mezcla racémica y analizar en el espectro RMN de  $^1\text{H}$  la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros. Los diastereómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftilisoquinolinas atropisómeras (Patente Internacional WO 96/15111).

Por el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W. J., ed. *Chiral Liquid Chromatography*. Nueva York: Chapman and Hall, 1.989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." *J. of Chromatogr.* Vol. 513 (1.990): págs. 375-378). Se pueden distinguir enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

En una realización, un compuesto de la Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero sobre el otro por hasta el 80% de exceso enantiomérico. En una realización, un compuesto de la Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero sobre el otro por hasta el 85% de exceso enantiomérico. En una realización, un compuesto de la Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero sobre el otro por hasta el 90% de exceso enantiomérico. En una realización, un compuesto de la Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero sobre el otro por hasta el 95% de exceso enantiomérico.

Como se usa en la presente memoria, el término "exceso enantiomérico" significa la diferencia absoluta entre la fracción en moles de cada enantiómero.

Se apreciará además que un enantiómero de un compuesto de la invención se puede preparar partiendo del material de partida quiral apropiado.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en el caso de que no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se consideran todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. En el caso de que se especifique la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea discontinua representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y se define así.

También se apreciará que algunos compuestos de la Fórmula I se pueden usar como compuestos intermedios para la preparación de más compuestos de la Fórmula I.

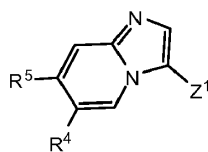
Los compuestos de la Fórmula I incluyen sales de los mismos. En ciertas realizaciones, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de la Fórmula I incluyen otras sales de esos compuestos que no son sales necesariamente farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I.

Se apreciará además que los compuestos de la Fórmula I y sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos y de acuerdo con esto, que cualquiera de dicho solvatos está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Esto es, un átomo, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, encontrándose en la naturaleza o siendo producido de manera sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  o mezclas de los mismos y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  o mezclas de los mismos. Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo tanto, comprenden además compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radiactivos, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos cancerígenos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imagen in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, están destinados a incluirse dentro del alcance de la presente invención.

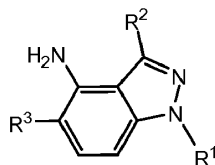
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo como se define en la presente memoria que comprende:

(a) acoplar un compuesto correspondiente de la fórmula II



II

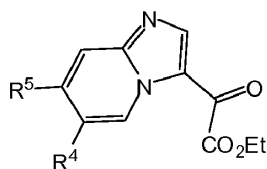
donde  $Z^1$  es  $\text{COOH}$  o un derivado reactivo del mismo con un compuesto correspondiente de la fórmula III



III

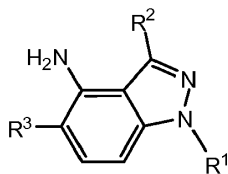
30 en presencia de un reactivo de acoplamiento o

(b) acoplar un correspondiente compuesto de la fórmula IV



IV

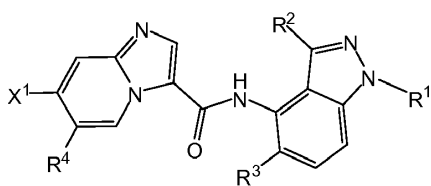
con un compuesto de la fórmula III



III

en presencia de una base o

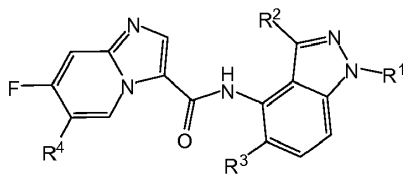
- 5 (c) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), (hetCyc<sup>7</sup>)-O-, hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), difluoroaminoalcoxi (C1-4) o [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula V



V

- 10 donde X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto con la fórmula R<sup>5a</sup>-O- donde R<sup>5a</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alquil (C1-4)-OH, hetCyc<sup>7</sup>-OH, hetCyc<sup>8</sup>alquil (C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-alquil (C1-6)-OH, difluoroaminoalquil (C1-4)-OH o [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalquil (C1-4)-OH, respectivamente, en presencia de una base, donde P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo o

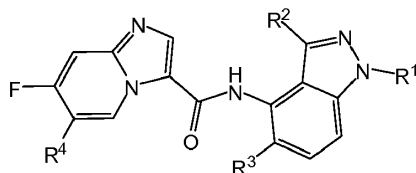
- (d) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>2</sup> donde hetCyc<sup>2</sup> es un radical de nitrógeno, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la Fórmula V-a



V-a

- 15 con un compuesto con la fórmula hetCyc<sup>2</sup>-H o

- (e) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup> en el que hetAr<sup>4</sup> es un radical de nitrógeno, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula V-a

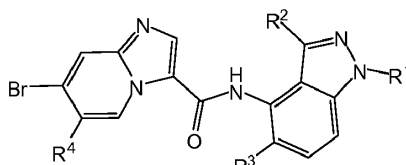


V-a

con un compuesto con la fórmula hetAr<sup>4</sup>-H en presencia de una base o

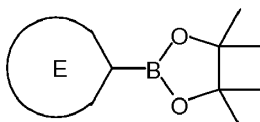
20

(f) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es un sustituyente ligado a carbono seleccionado de: hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup> y N-(alquil C1-3)piridinona, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V-b**



**V-b**

con un compuesto con la fórmula **VI**

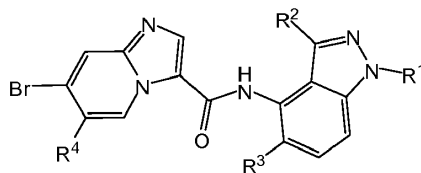


**VI**

5

donde Anillo E es un radical ligado a carbono seleccionado de: hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup> y N-(alquil C1-3)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base o

(g) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup> o hetAr<sup>6</sup> donde hetAr<sup>4</sup> y hetAr<sup>6</sup> son radicales carbonados, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V-b**

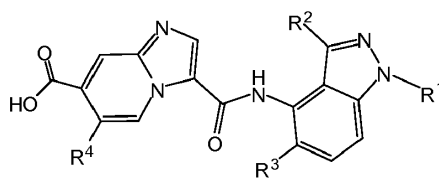


**V-b**

10

con un compuesto con la fórmula hetAr<sup>4</sup>-H o hetAr<sup>6</sup>-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando o

(h) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-, hacer reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula **VII**

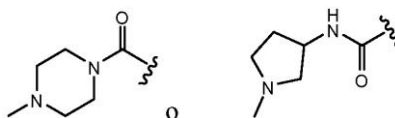


**VII**

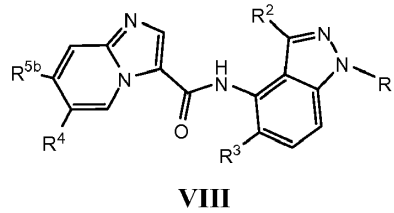
15

con un compuesto con la fórmula hetCyc<sup>6</sup>-H en presencia de un reactivo de acoplamiento o

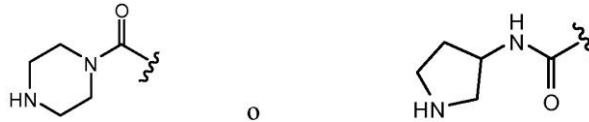
(i) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> tiene la estructura:



hacer reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula **VIII**

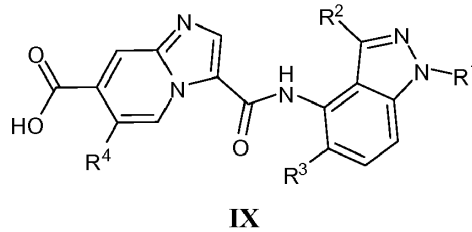


donde R<sup>5b</sup> es



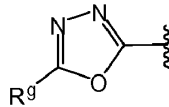
5 respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente reductor o

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

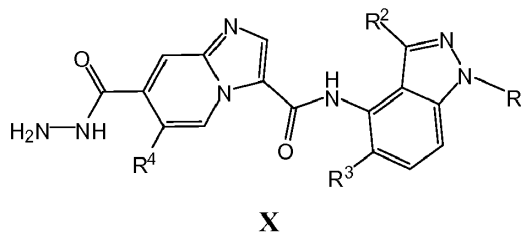


con un compuesto con la fórmula R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NH en presencia de un agente de acoplamiento o

10 (k) para un compuesto de la Fórmula I en el que R<sup>5</sup> es un sustituyente de oxadiazol con la fórmula:

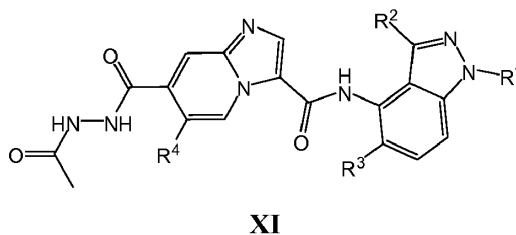


donde R<sup>9</sup> es H o Me, ciclar un correspondiente compuesto con la fórmula **X**



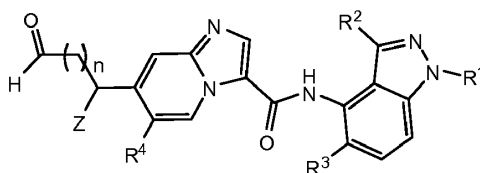
en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente o

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



en presencia de P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> o

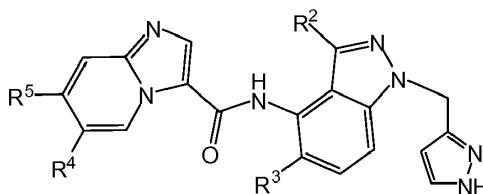
(m) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3$ (alquilo C1-2)- donde  $\text{hetCyc}^3$  es un radical de nitrógeno, [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-2) o [hidroxialquil (C2-4)]amino-alquilo (C1-2), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula XII



XII

5 donde n es 0 o 1 y Z es H o Me, con  $\text{hetCyc}^3\text{-H}$ , [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)] $\text{NH}_2$  o [hidroxialquil (C2-4)] $\text{NH}_2$ , respectivamente, en presencia de un agente reductor o

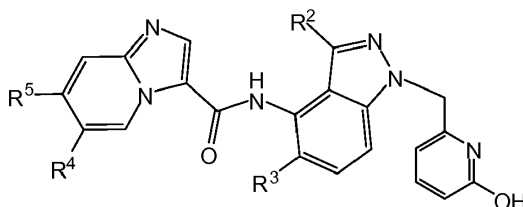
(n) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^1$  es  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2\text{-}$  y  $\text{hetAr}^2$  es un anillo de pirazolilo con un átomo N del anillo sustituido con un sustituyente seleccionado de o alquilo (C1-6)-, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula XIII



XIII

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

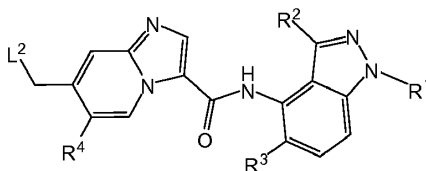
(o) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^1$  es N-(alquil C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2\text{-}$ , acoplar un compuesto correspondiente con la fórmula XIV



XIV

15 con (alquil C1-3)- $L^1$  donde  $L^1$  es un grupo o átomo saliente en presencia de una base; o

(p) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3\text{CH}_2\text{-}$  donde  $\text{hetCyc}^3$  es un radical de nitrógeno, acoplar un compuesto correspondiente con la fórmula XV

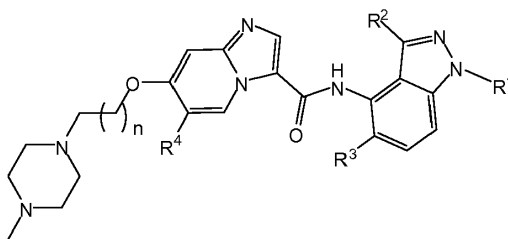


XV

20 donde  $L^2$  es un grupo saliente con un compuesto con la fórmula  $\text{hetCyc}^3\text{-H}$  en presencia de una base; o



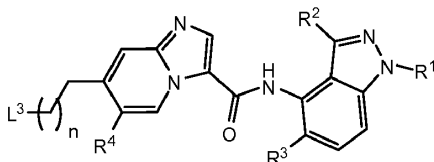
(q) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) y hetCyc<sup>4</sup> es N-metilopiperazine-1-oxide, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la Fórmula XVI



XVI

donde n es 0, 1, 2 o 3, con un agente oxidante o

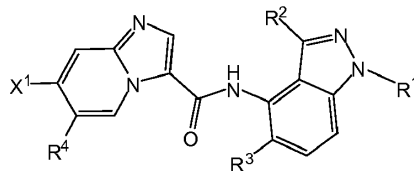
5 (r) para un compuesto de la Fórmula I en el que R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)- donde hetCyc<sup>3</sup> es un radical de nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula XVII



XVII

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

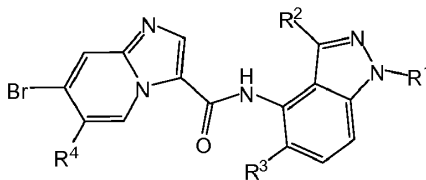
10 (s) para compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio-, acoplar un compuesto correspondiente con la fórmula V



V

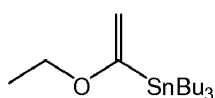
donde X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto con la fórmula (alquil C1-4)C(=O)NHalquilo (C2-4)-SH en presencia de una base; o

15 (t) para un compuesto de la Fórmula I en el que R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>C(=O)-, acoplar un compuesto correspondiente con la fórmula V-b



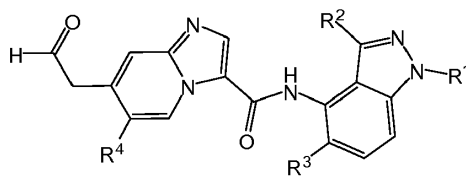
V-b

con un compuesto con la fórmula



20 en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido por tratamiento con ácido o

(u) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ , tratar un correspondiente compuesto con la fórmula XVIII



XVIII

con un agente reductor y

- 5 retirar todo grupo protector si se desea y formar una sal del mismo si se desea.

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

10

Alternativamente, la formación de enlace amida se puede realizar por acoplamiento de un derivado reactivo de un ácido carboxílico de la fórmula II, por ejemplo un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido o una sal de litio del mismo.

15

Con referencia al método (b), las bases adecuadas incluyen hidruros de metal alcalino tales como NaH, bases de amina de metal alcalino tales como diisopropilamida de litio y amidas de metal alcalino que contienen silicio (por ej., hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio).

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

20

Con referencia al método (d), los disolventes adecuados incluyen tolueno y THF. La reacción se realiza de manera conveniente a temperaturas elevadas, por ejemplo, a temperaturas entre 110-120 °C.

Con referencia al método (e), las bases adecuadas incluyen hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF o acetona. La reacción se puede realizar de manera conveniente a temperaturas elevadas, por ejemplo temperaturas que oscilan de 90 a 110 °C.

25

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

30

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

35

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

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

40

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

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

Con referencia al método (1), los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno y/o DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120°C.

5 Con referencia a los métodos (m) y (u), los agentes reductores adecuados incluyen  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  y  $\text{NaCNBH}_3$ . Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol y diclorometano o mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura normal.

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

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

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

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

Con referencia al método (r), el grupo saliente  $\text{L}^3$  puede ser un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo tosilato o uno mesilato. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

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

Con referencia al método (t), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd(OAc)}_2$ ,  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $\text{PdCl}_2$ -diclorometano.

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

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

Los compuestos de la Fórmula I representan nuevos potentes inhibidores de proteínas tirosina cinasa, tales como PDGFR, cFMS y/o cKIT y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos que resultan de las acciones de estas cinasas.

50 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de PDGFR se puede demostrar por los ensayos descritos en los Ejemplos A y/o B.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de cFMS se puede demostrar por el ensayo descrito en el Ejemplo C.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de cKIT se puede demostrar por el ensayo descrito en el Ejemplo D.

5 Los compuestos de la Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras. En una realización, los compuestos de la Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

10 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas. Ejemplos de fibrosis incluyen fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), fibrosis sistémica nefrogénica (NSF, por sus siglas en inglés), cirrosis del hígado, nefropatía inducida por diabetes, fibrosis cardíaca (por ejemplo, fibrosis endomiocárdica), fibrosis mediastinal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Crohn, formación queloide, esclerodermia y esclerosis sistémica. Ejemplos adicionales de enfermedades fibróticas incluyen glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS, por sus siglas en inglés), enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica (SSc-ILD), cirrosis biliar primaria, cirrosis por etanol, fibrosis intersticial y atrofia tubular (CAD), vitreoretinopatía proliferativa y cicatrización (hipertrófica y queloide),

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

20 Ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedad metastásica ósea, pérdida ósea inducida por tratamientos, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget y enfermedad periodontal. La osteoporosis puede ser atribuida a (1) menopausia en mujeres, (2) envejecimiento en hombres o mujeres, (3) crecimiento óseo subóptimo durante la infancia y la adolescencia que da como resultado fracaso en alcanzar la masa ósea máxima y/o (4) pérdida ósea secundaria a otras enfermedades, trastornos de la alimentación, medicaciones y/o tratamientos médicos (por ejemplo, como resultado de tratamiento con glucocorticoides, tratamiento de inhibición de la aromatasa o tratamiento anti-andrógenos).

25 Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención está más localizadas. Un ejemplo particular es la osteolisis inducida por tumores metastásicos. En este estado, los tumores malignos óseos o metástasis óseas inducen la osteolisis localizada que produce dolor, debilidad ósea y fracturas. Dicha osteolisis localizada también permite que crezcan tumores mayores creando más espacio para ellos en el hueso y liberando factores de crecimiento de la matriz ósea. Los tumores malignos que se sabe en el momento presente que producen osteolisis inducida por tumores incluyen tumores malignos hematológicos (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renal y tiroides), todos los cuales considera tratar la presente invención.

30 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de tumores malignos y trastornos proliferativos. Los ejemplos incluyen: mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de hueso de células gigantes (también conocido como osteoclastoma), tumor de células gigantes de la envoltura del tendón (también conocido como tumor de células gigantes tenosinovial o TGCT, por sus siglas en inglés), metástasis de tumores de otros tejidos, otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis y sinovitis villonodular pigmentada (PVNS, por sus siglas en inglés).

35 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

40 Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias incluyen pero no se limitan a, artritis reumatoide, artrosis, artritis sorriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still del adulto, glomerulonefritis, osteoporosis, síndrome de Sjogren, enfermedad del intestino inflamado, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome hemofagocítico, reticulohistocitosis multicéntrica y enfermedad de Paget. Ejemplos adicionales enfermedades y trastornos autoinmunitarios incluyen colangitis esclerosante primaria y rechazo de trasplante (incluyendo trasplantes hepáticos, renal y corazón/pulmón).

45 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la arteria coronaria, isquemia/revascularización, hipertensión, reestenosis, hipertensión arterial pulmonar e inflamación arterial. Ejemplos adicionales de enfermedades cardiovasculares incluyen: síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDA, por sus siglas en inglés), permeabilidad de la fístula arteriovenosa (AV) y enfermedad veno-oclusiva (post-HSC/BMT).

50 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor. En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor como resultado de lesión de nervio. En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor neuropático asociado a

inflamación de nervios (neuritis) en ausencia de lesión en el nervio. Dichos síndromes de dolor incluyen dolor lumbar, unión temporomandibular (TMJ) y artritis reumatoide.

En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de quemaduras.

5 Los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar solos como un tratamiento único o se pueden administrar además con otra u otras sustancias más y/o tratamientos que actúan por el mismo o un mecanismo de acción diferente. Dicho tratamiento asociado se puede conseguir mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

10 De acuerdo con esto, la invención proporciona además métodos para tratar enfermedades relacionadas con los huesos en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración a un mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos o se pueden administrar junto con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que actúan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

15 La invención proporciona además métodos para tratar cáncer en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración a un mamífero con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

25 De acuerdo con esto, los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar junto con uno o más agentes seleccionados de: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptores de retinoides, inhibidores de proteasoma, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis, agentes citostáticos antiandrógenos, anticuerpos fijados como objetivo, inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de prenil-proteína transferasa.

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

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

40 La invención también proporciona métodos para tratar dolor en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración a un mamífero con necesidad de mismo de al menos un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de dolor o se pueden administrar junto con uno o más fármacos para tratar dolor que actúan por el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

45 La invención también proporciona métodos para tratar quemaduras en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración a un mamífero con necesidad del mismo de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratamiento" o "tratar" significan un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados a un trastorno o afección (por ej., enfermedades relacionadas con los huesos, fibrosis, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor como se describe en la presente memoria) o retardar o detener el progreso o empeoramiento adicional de esos síntomas.

50 En una realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para prevenir una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

Como se usa en la presente memoria, el término "prevenir" significa la prevención del comienzo, reaparición o extensión, en todo o en parte, de la enfermedad o afección (por ej., enfermedades relacionadas con los huesos,

fibrosis, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor como se describe en la presente memoria) o un síntoma de las mismas.

5 Como se usa la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento, es suficiente para: (i) tratar o prevenir una enfermedad, estado o trastorno, particular, (ii) atenuar, aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular descrito en la presente memoria.

10 La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular la enfermedad y su importancia, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero con necesidad de tratamiento, pero puede ser determinado de manera rutinaria sin embargo por un experto en la materia.

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

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo, por vía rectal o por vía oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o por vía transdérmica o por vía dérmica. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores de pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión intravenosa. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula I junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención proporciona además un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratamiento. En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero. En una realización, la enfermedad es fibrosis. En una realización, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una realización, la enfermedad es cáncer. En una realización, la enfermedad es un trastorno autoinmunitario. En una realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una realización, la enfermedad es enfermedad cardiovascular. En una realización, el trastorno es dolor. En una realización, el trastorno es quemaduras.

40 Según un aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero. En una realización, la enfermedad es fibrosis. En una realización, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una realización, la enfermedad es cáncer. En una realización, la enfermedad es un trastorno autoinmunitario. En una realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una realización, la enfermedad es enfermedad cardiovascular. En una realización, el trastorno es dolor. En una realización, el trastorno es quemaduras.

45 Según otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad es fibrosis. En una realización, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una realización, la enfermedad es cáncer. En una realización, la enfermedad es un trastorno autoinmunitario. En una realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una realización, la enfermedad es enfermedad cardiovascular. En una realización, el trastorno es dolor. En una realización, el trastorno es quemaduras.

## 55 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otro modo todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alfa, Aesar, TCI, Maybridge u otros suministradores

adecuados y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano se adquirieron en DriSolve u otros proveedores comerciales y se usaron como se recibieron.

- 5 Las reacciones explicadas a continuación se realizaron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecador (a menos que se indique de otro modo) en disolventes anhidros y los matraces de reacción estaban provistos típicamente de septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó en caliente o se secó bajo una corriente de nitrógeno seco.

- 10 Se realizó cromatografía de columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o de fase inversa C-18 sobre un cartucho SepPak de sílice (Waters) o usando cromatografía de columna súbita convencional sobre gel de sílice.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados:

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| APCI                               | Ionización Química a Presión Atmosférica  |
| BOC                                | terc-butoxicarbonilo  |
| DCE                                | 1,2-Dicloroetano  |
| DCM                                | Diclorometano   |
| DMA                                | N,N-Dimetilacetamida  |
| DMF                                | N,N-Dimetilformamida  |
| DMSO                               | dimetilsulfóxido  |
| DPPF                               | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno   |
| EDCI                               | 1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida  |
| GF/F                               | Filtro de Fibra de Vidrio   |
| HATU                               | Hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)          |
| HOBt                               | Hidroxibenzotriazol   |
| IPA                                | Alcohol isopropílico  |
| LAH                                | Hidruro de Litio y Aluminio   |
| LHMDS                              | Bis(trimetilsilil)amida de litio (también conocida como hexametildisilazida de litio)   |
| MTBE                               | terc-butil metil éter   |
| NMP                                | N-Metilpirrolidona  |
| P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>      | Pentasulfuro de fósforo   |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | Tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0)  |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)*dcm       | Complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano |
| TEA                                | triethylamina   |
| TFA                                | Ácido trifluoroacético  |
| THF                                | Tetrahidrofurano  |
| X-PHOS                             | diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina                     |

## Ejemplo A

## Ensayo celular fosfo PDGFR

En los compuestos se investigó la inhibición de la fosforilación de PDGFR beta en la estirpe celular de fibroblasto humano HS27. Se sembraron células en una placa de cultivo de tejidos de 96 pozos, se incubó después durante la noche en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% a 37 °C. Al día siguiente, se trataron las células durante una hora con diluciones de compuesto de ensayo. Después de estimulación con ligando PDGF-BB durante 5 minutos, se lisaron las células y se añadieron a una placa ELISA de sándwich de R&D Systems para detectar niveles de fosfo PDGFR beta. Se fijó un modelo logístico de 4 parámetros clásico a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, siendo el IC<sub>50</sub> definido como la concentración de inhibidor que proporciona 50 por ciento de control (PDC).

## 10 Ejemplo B

## Ensayo celular fosfo PDGFR LICOR

En los compuestos se investigó la inhibición de la fosforilación de PDGFR beta en la estirpe celular de fibroblasto humano HS27. Se sembraron células en una placa de cultivo de tejidos de 96 pozos, se incubó después durante la noche en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% a 37 °C. Al día siguiente, se trataron las células durante una hora con diluciones de compuesto de ensayo. Después de estimulación con ligando PDGF-BB durante 10 minutos, se lavaron las células con PBS y se fijó en formaldehído al 3,7% en PBS durante 10 minutos. Esto fue seguido de lavado en PBS/Tritón X-100 al 0,2% y permeabilización en MeOH al 100% durante 10 minutos. Se incubaron las células en tampón de bloqueo durante 1 hora. Se añadieron anticuerpos a PDGFRβ fosforilado y se añadió ERK total a las células y se incubó durante 3 horas. Después de lavado con PBS/Tritón X-100 al 0,2%, se incubaron las células con anticuerpos secundarios marcados de manera fluorescente durante una hora adicional. Después se lavaron las células con PBS y se analizó la fluorescencia a las dos longitudes de onda usando el Sistema de Formación de Imagen Infrarrojo Odyssey (LI-COR Biosciences). Se normalizó la señal de PDGFR fosforilado a la señal de ERK total. Se fijó un modelo logístico de 4 parámetros clásico a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, siendo el IC<sub>50</sub> definido como la concentración de inhibidor que proporciona 50 por ciento de control (PDC).

## 25 Ejemplo C

## Ensayo a base de células cFMS

La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir la activación de cFMS en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Se privó de suero a células THP-1 (estirpe celular de leucemia monocítica aguda humana) durante 4 horas previas a tratamiento con compuestos de la Fórmula I durante 1 hora. Se varió la concentración de los compuestos de la Fórmula I por una serie de dilución de 3 veces, de 9 puntos, siendo típicamente la dosis más alta 5.000 nM. Se llevó a cabo el cultivo y el tratamiento de las células en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C humidificada. Se estimularon las células tratadas con 250 ng/ml de MCSF humano recombinante durante 1 minuto para inducir la activación de cFMS. Se lisaron las células de una manera que conservaba las fosfoproteínas y se analizó el lisado mediante ELISA (R&D Systems, Human Phospho-M-CSF R DuoSet IC DYC3268), en que se captura la proteína cFMS total en el lisado y se detectan los restos de fosfotirosina de cFMS. Se usó una curva clásica, realizada usando proteína fosfo-M-CSF R purificada, para cuantificar fosfo-c-FMS en pozos tratados con compuesto. Se fijó un modelo logístico de 4 parámetros clásico a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, siendo el IC<sub>50</sub> definido como la concentración de inhibidor que proporciona 50 por ciento de control (PDC).

## 40 Ejemplo D

## Ensayo a base de células c-KIT

La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir la activación de c-KIT en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Se privó de suero a células M-07e (estirpe celular de leucemia megacarioblástica aguda humana) durante 4 horas previas a tratamiento con compuestos de la Fórmula I durante 1 hora. Se varió la concentración de los compuestos de la Fórmula I por una serie de dilución de 3 veces, de 9 puntos, siendo típicamente la dosis más alta 5.000 nM. Se llevó a cabo el cultivo y el tratamiento de las células en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C humidificada. Se estimularon las células tratadas con 150 ng/ml de SCF humano recombinante durante 4 minutos para inducir la activación de c-KIT. Se lisaron las células de una manera que conservaba las fosfoproteínas y se analizó el lisado mediante ELISA (R&D Systems, Human Phospho-SCF R DuoSet IC DYC3527), en que se captura la proteína cKIT total en el lisado y se detectan los restos de fosfotirosina de c-Kit. Se usó una curva clásica, realizada usando proteína fosfo-SCF R purificada, para cuantificar fosfo-c-KIT en pozos tratados con compuesto. Se fijó un modelo logístico de 4 parámetros clásico a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, siendo el IC<sub>50</sub> definido como la concentración de inhibidor que proporciona 50 por ciento de control (PDC).



## ES 2 540 996 T3

La Tabla A proporciona valores promediados de IC<sub>50</sub> para los compuestos de la Fórmula I cuando se ensayan en los ensayos descritos en los Ejemplos A, B, C y/o D.

Tabla A

| Ej. | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1   | 12,9                                 | 29,7                                 | 16,1                                | 53,3                                |
| 2   | 23,7                                 | 9,4                                  | 27,7                                | 41,1                                |
| 3   | 10,0                                 | 137,8                                | 70,4                                | 176,1                               |
| 4   | 10,7                                 | 27,9                                 | 29,4                                | 81,6                                |
| 5   | 22,0                                 | 20,5                                 | 27,9                                | 82,8                                |
| 6   | 6,3                                  | 33,5                                 | 40,9                                | 57,0                                |
| 7   | N/D                                  | 40,9                                 | 20,8                                | 43,7                                |
| 8   | 32,6                                 | N/D                                  | 33,6                                | 122,1                               |
| 9   | 166,2                                | N/D                                  | 21,2                                | 142,7                               |
| 10  | 40,8                                 | N/D                                  | 25,3                                | 141,1                               |
| 11  | 46,5                                 | N/D                                  | 26,2                                | 156,9                               |
| 12  | 44,0                                 | N/D                                  | 11,4                                | 50,4                                |
| 13  | 11,3                                 | N/D                                  | 12,9                                | 76,3                                |
| 14  | 36,6                                 | 37,7                                 | 20,6                                | 96,4                                |
| 15  | 46,2                                 | N/D                                  | 12,0                                | 60,6                                |
| 16  | 103,0                                | 28,1                                 | 13,9                                | 34,8                                |
| 17  | 312,6                                | 85,0                                 | 11,0                                | 54,2                                |
| 18  | 673,8                                | 59,9                                 | 10,2                                | 81,8                                |
| 19  | 247,0                                | 43,2                                 | 9,4                                 | 39,1                                |
| 20  | N/D                                  | 55,9                                 | 10,8                                | 76,1                                |
| 21  | N/D                                  | 123,5                                | 12,0                                | 46,6                                |
| 22  | N/D                                  | 17,6                                 | 6,7                                 | 5,2                                 |
| 23  | N/D                                  | 238,7                                | 21,1                                | 65,7                                |
| 24  | N/D                                  | 14,1                                 | 6,8                                 | 6,4                                 |
| 25  | 18,0                                 | 41,8                                 | 23,8                                | 51,4                                |
| 26  | 63,2                                 | 29,6                                 | 13,7                                | 27,9                                |
| 27  | 72,6                                 | 69,5                                 | 13,8                                | 36,2                                |
| 28  | 9,9                                  | 5,9                                  | 14,0                                | 35,5                                |
| 29  | 44,1                                 | N/D                                  | 28,6                                | 161,5                               |

ES 2 540 996 T3

| Ej. | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 30  | 17,4                                 | N/D                                  | 17,6                                | 65,3                                |
| 31  | N/D                                  | 335,1                                | 101,5                               | 67,1                                |
| 32  | N/D                                  | 66,5                                 | 24,2                                | 42,4                                |
| 33  | N/D                                  | 65,8                                 | 41,5                                | 22,6                                |
| 34  | 1.667                                | 1.000                                | N/D                                 | N/D                                 |
| 35  | N/D                                  | 430,7                                | 19,4                                | 923,6                               |
| 36  | N/D                                  | 65,6                                 | 12,0                                | 118,9                               |
| 37  | N/D                                  | 101,7                                | 52,4                                | 62,0                                |
| 38  | N/D                                  | 252,9                                | 15,4                                | 336,8                               |
| 39  | N/D                                  | 68,0                                 | 35,7                                | 187,6                               |
| 40  | N/D                                  | 37,2                                 | 55,8                                | 95,0                                |
| 41  | N/D                                  | 19,6                                 | 97,1                                | 87,2                                |
| 42  | 4.801                                | 1.000                                | N/D                                 | N/D                                 |
| 43  | N/D                                  | 84,5                                 | 23,4                                | 58,9                                |
| 44  | 794,5                                | 115,5                                | 22,7                                | 63,4                                |
| 45  | 113,4                                | 347,4                                | 13,4                                | 165,5                               |
| 46  | N/D                                  | 21,4                                 | 22,4                                | 42,5                                |
| 47  | 6,5                                  | 74,9                                 | 15,9                                | 48,5                                |
| 48  | 47,7                                 | N/D                                  | 13,3                                | 45,1                                |
| 49  | 9,7                                  | N/D                                  | 11,8                                | 53,5                                |
| 50  | N/D                                  | N/D                                  | 5,8                                 | N/D                                 |
| 51  | N/D                                  | 394                                  | 9,9                                 | 687,3                               |
| 52  | N/D                                  | 1.000                                | 108,2                               | 5.000                               |
| 53  | N/D                                  | 1.000                                | 73,5                                | 4.584,5                             |
| 54  | N/D                                  | 290,6                                | 8,8                                 | 386,9                               |
| 55  | 305,1                                | N/D                                  | 40,1                                | N/D                                 |
| 56  | N/D                                  | 1.000                                | 32,1                                | 1.161,6                             |
| 57  | N/D                                  | 657,5                                | 40,2                                | 1.268,0                             |
| 58  | 914,8                                | N/D                                  | 21,9                                | 6.874,1                             |
| 59  | 19,3                                 | N/D                                  | 19,4                                | 1.493,9                             |
| 60  | 5.000                                | N/D                                  | 35,6                                | 4.562,6                             |
| 61  | 222,0                                | N/D                                  | 58,1                                | 527,0                               |

ES 2 540 996 T3

| Ej. | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 62  | N/D                                  | 885,8                                | 257,1                               | 2.446,1                             |
| 63  | N/D                                  | 1.000                                | 47,0                                | 5.000                               |
| 64  | 94,1                                 | N/D                                  | 9,7                                 | 1.007,3                             |
| 65  | 212,1                                | N/D                                  | 8,5                                 | 646,6                               |
| 66  | 4,8                                  | 18,3                                 | 10,2                                | 30,7                                |
| 67  | 10,3                                 | N/D                                  | 10,0                                | 60,6                                |
| 68  | 23,2                                 | N/D                                  | 5,0                                 | 76,9                                |
| 69  | N/D                                  | N/D                                  | 8,2                                 | N/D                                 |
| 70  | N/D                                  | 99,2                                 | 5,1                                 | 146,0                               |
| 71  | N/D                                  | 273,7                                | 7,6                                 | 454,6                               |
| 72  | 3.163,6                              | N/D                                  | 24,2                                | 7.013,7                             |
| 73  | N/D                                  | 1.000                                | 63,6                                | 5.000                               |
| 74  | N/D                                  | N/D                                  | 79,5                                | N/D                                 |
| 75  | N/D                                  | 1.000                                | 426-6                               | 5.000                               |
| 76  | N/D                                  | 1.000                                | 47-0                                | 5.000                               |
| 77  | N/D                                  | 1.000                                | 78-1                                | 5.000                               |
| 78  | 3.425,5                              | N/D                                  | 17,3                                | 4.069,4                             |
| 79  | N/D                                  | 1.000                                | 56,9                                | 4.324,1                             |
| 80  | 174,0                                | N/D                                  | 8,2                                 | 5.702,6                             |
| 81  | 6.444,4                              | N/D                                  | 135,9                               | 4.444,7                             |
| 82  | N/D                                  | 309,2                                | 122,1                               | 458,2                               |
| 83  | N/D                                  | 1.000                                | 537,9                               | 5.000                               |
| 84  | N/D                                  | 1.000                                | 734,0                               | 5.000                               |
| 85  | 401,2                                | N/D                                  | 10,4                                | 303,0                               |
| 86  | 116,8                                | N/D                                  | 7,0                                 | 313,7                               |
| 87  | 77,7                                 | N/D                                  | 4,9                                 | 371,6                               |
| 88  | 180,1                                | N/D                                  | 15,6                                | 510,3                               |
| 89  | 844,9                                | N/D                                  | 7,3                                 | 1.047,5                             |
| 90  | 5,0                                  | N/D                                  | 9,8                                 | 25,8                                |
| 91  | 10,9                                 | 22,2                                 | 4,4                                 | 30,1                                |
| 92  | N/D                                  | 137,3                                | 26,0                                | 204,9                               |
| 93  | 6,0                                  | N/D                                  | 842,3                               | 6,4                                 |

ES 2 540 996 T3

| Ej.        | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 94         | 65,0                                 | N/D                                  | 46,9                                | 94,8                                |
| 95         | 74,3                                 | N/D                                  | 31,4                                | 78,2                                |
| 96         | 14,6                                 | N/D                                  | 115,0                               | 3,8                                 |
| <b>97</b>  | 9,6                                  | N/D                                  | 10,4                                | 25,7                                |
| 98         | 5,7                                  | N/D                                  | 26,3                                | 4,9                                 |
| 99         | 6,4                                  | N/D                                  | 5,6                                 | 11,4                                |
| 100        | 6,0                                  | N/D                                  | 23,6                                | 3,3                                 |
| 101        | 23,7                                 | N/D                                  | 43,6                                | 30,5                                |
| 102        | 17,6                                 | N/D                                  | 26,0                                | 94,9                                |
| 103        | 2,7                                  | N/D                                  | 7,3                                 | 7,2                                 |
| 104        | 78,4                                 | N/D                                  | 33,7                                | 397,8                               |
| 105        | 2,6                                  | N/D                                  | 3,3                                 | 2,7                                 |
| 106        | 557,9                                | N/D                                  | 158,5                               | 747,7                               |
| 107        | 158,3                                | N/D                                  | 44,8                                | 123,2                               |
| 108        | 142,1                                | N/D                                  | 66,7                                | 181,2                               |
| 109        | N/D                                  | 26,3                                 | 10,5                                | 8,4                                 |
| 110        | 1.000                                | N/D                                  | 379,7                               | 168,5                               |
| 111        | 449,0                                | N/D                                  | 149,8                               | 451,4                               |
| 112        | 16,7                                 | N/D                                  | 33,7                                | 68,9                                |
| 113        | 289,1                                | N/D                                  | 120,6                               | 331,4                               |
| <b>114</b> | 9,3                                  | N/D                                  | 24,6                                | 8,7                                 |
| 115        | 6,8                                  | N/D                                  | 24,1                                | 13,4                                |
| 116        | 54,0                                 | N/D                                  | 184,8                               | 191,7                               |
| 117        | N/D                                  | 54,8                                 | 167,9                               | 124,6                               |
| 118        | 177,6                                | N/D                                  | 309,5                               | 580,9                               |
| 119        | 17,4                                 | N/D                                  | 26,3                                | 23,0                                |
| 120        | 7,7                                  | N/D                                  | 34,4                                | 14,5                                |
| 121        | 13,3                                 | N/D                                  | 20,9                                | 73,1                                |
| 122        | 49,5                                 | N/D                                  | 131,2                               | 60,9                                |
| 123        | N/D                                  | 161,9                                | 378,5                               | 255,0                               |
| 124        | 6,9                                  | N/D                                  | 8,3                                 | 9,5                                 |
| 125        | 2,1                                  | N/D                                  | 12,5                                | 19,8                                |

ES 2 540 996 T3

| Ej. | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 126 | 34,5                                 | N/D                                  | 27,4                                | 22,2                                |
| 127 | 1,7                                  | N/D                                  | 14,9                                | 67,8                                |
| 128 | N/D                                  | N/D                                  | 130,9                               | N/D                                 |
| 129 | 117,5                                | N/D                                  | 80,0                                | 123,6                               |
| 130 | 114,0                                | N/D                                  | 441,9                               | N/D                                 |
| 131 | 681,8                                | N/D                                  | 992,6                               | 5.000                               |
| 132 | 170,0                                | N/D                                  | 134,4                               | 603,6                               |
| 133 | 1.000                                | N/D                                  | 99,1                                | N/D                                 |
| 134 | 2,4                                  | N/D                                  | 3,1                                 | 11,0                                |
| 135 | 362,1                                | N/D                                  | 228,0                               | 395,6                               |
| 136 | 1.000                                | N/D                                  | 20,7                                | 54,1                                |
| 137 | 2,0                                  | N/D                                  | 3,1                                 | 3,1                                 |
| 138 | 1,9                                  | N/D                                  | 8,5                                 | 3,9                                 |
| 139 | 1,3                                  | N/D                                  | 10,6                                | 7,9                                 |
| 140 | 2,5                                  | N/D                                  | 3,1                                 | 4,8                                 |
| 141 | 1,6                                  | N/D                                  | 4,4                                 | 3,7                                 |
| 142 | 14,2                                 | N/D                                  | 6,9                                 | 6,1                                 |
| 143 | 12,0                                 | N/D                                  | 4,8                                 | 58,9                                |
| 144 | 21,9                                 | N/D                                  | 57,8                                | 36,5                                |
| 145 | 13,0                                 | N/D                                  | 20,5                                | 55,9                                |
| 146 | 109,4                                | N/D                                  | 58,2                                | 36,9                                |
| 147 | 399,2                                | N/D                                  | 72,6                                | 93,1                                |
| 148 | 993,9                                | N/D                                  | 93,1                                | 188,8                               |
| 149 | 1,0                                  | N/D                                  | 2,2                                 | 4,8                                 |
| 150 | 1,7                                  | N/D                                  | 4,6                                 | 14,4                                |
| 151 | 9,0                                  | N/D                                  | 44,8                                | 37,3                                |
| 152 | 296,3                                | N/D                                  | 117,5                               | 164,7                               |
| 153 | 5,0                                  | N/D                                  | 14,8                                | 9,5                                 |
| 154 | 186,4                                | N/D                                  | 142,7                               | 150,3                               |
| 155 | N/D                                  | 282,1                                | 113,8                               | 76,2                                |
| 156 | 5,7                                  | N/D                                  | 5,7                                 | 12,5                                |
| 157 | N/D                                  | 275,1                                | 104,5                               | 232,5                               |

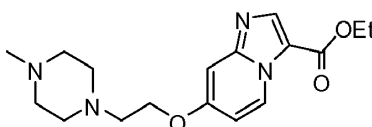
| Ej. | IC <sub>50</sub> Células PDGFR LICOR | IC <sub>50</sub> Células PDGFR ELISA | IC <sub>50</sub> Células cFMS ELISA | IC <sub>50</sub> Células cKIT ELISA |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 158 | 2.403,1                              | N/D                                  | 534,8                               | 2.102,3                             |
| 159 | 64,3                                 | N/D                                  | 26,6                                | 9,8                                 |
| 160 | 713,5                                | N/D                                  | 132,3                               | 867,6                               |
| 161 | N/D                                  | 236,4                                | 58,9                                | 43,1                                |

N/D = No disponible

Preparación de compuestos intermedios sintéticos

Preparación A

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



5

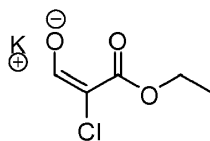
Etapa A: Preparación de 4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite de parafina; 43,56 g; 1.089 mmoles) a un matraz de reacción de 3 l en nitrógeno. Se unió un agitador mecánico y termopar. Se añadió diglime seco (400 ml). Se añadió lentamente con agitación una disolución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (157 g; 1.089 mmoles) en diglime (450 ml). Se agitó la mezcla con calentamiento a 40°C durante 1 hora. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (70,0 g; 544,5 mmoles) como un sólido. Se calentó la mezcla a 80°C con agitación hasta que hubo cesado la efervescencia. Se aumentó la temperatura a 157°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla y se diluyó con agua (500 ml). Se añadió THF (1.000 ml) seguido por cloruro de sodio (suficiente para saturar la fase acuosa). Se separaron las fases y después se extrajo la fase acuosa con THF (3 x 800 ml). Se añadió agua adicional como se requirió para ayudar a la separación de fases. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio (1.000 g) durante 16 horas y se filtró. Se retiró el disolvente a vacío para eliminar la mayor parte del THF. Se filtró la disolución a través de Celite para eliminar los materiales en forma de partículas finas enjuagando con diglime. Se retiró el diglime a vacío (1 kPa (10 mm de Hg) de vacío, con la temperatura del baño aumentada a 60 °C). Se puso el residuo a alto vacío durante 1 hora y después se trituró con éter (400 ml). Se recogieron los sólidos resultantes por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para proporcionar el producto (100,4 g) como un sólido blanco ligeramente oscurecido.

Etapa B: Preparación de 4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se suspendió 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (120 g, 635 mmoles) (por agitación magnética vigorosa) en 1.800 ml de éter y se añadió lentamente ácido sulfúrico 6 N (53 ml, 317 mmoles). Se muestreó periódicamente en la suspensión acuosa inferior la acidez. Se añadió agua adicional (100 ml) para ayudar a la separación de fases. Cuando el pH de la fase (acuosa) inferior cayó por debajo de 3, se separó la fase de éter. Se extrajo además la fase acuosa con éter (200 ml). Se secaron las fases de éter combinadas sobre sulfato de sodio y sulfato de magnesio durante 10 minutos. Se filtró la disolución y se concentró a presión reducida, no excediendo la temperatura de 20 °C. Se obtuvo un semi-sólido blanco ligeramente oscurecido (100 g). Esto se disolvió en etanol absoluto (800 ml). Se añadió 4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparación C; 75 g, 317 mmoles) y se calentó la mezcla bajo nitrógeno a 65°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se evaporó la suspensión resultante a sequedad a presión reducida. Se trituraron los sólidos resultantes con THF, se recogieron por filtración y después se secaron a vacío. Se mezcló el material (una sal de HCl) con agua (1 l) y etanol (500 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (50 g) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se evaporó la suspensión a sequedad a vacío. Se extrajeron los sólidos con un gran volumen de acetato de etilo (4 l) y THF (1 l) hasta que no se extrajo más producto. Se secó más la disolución orgánica con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Se trituró el material con éter (500 ml) y se recogieron los sólidos por filtración y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (86,2 g) como un sólido blanco ligeramente oscurecido.

35

## Preparación B

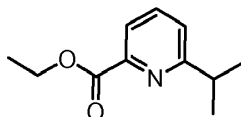
(E)-2-Cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio



- 5 Se añadió una mezcla de 2-cloroacetato de etilo (220,8 g; 1.802 mmoles) y formiato de etilo (133,5 g; 1.802 mmoles) lentamente a una suspensión de t-butoxido de potasio (202,2 g; 1.802 mmoles) en diisopropil éter (2.000 ml) a 0°C (manteniendo la temperatura <20 °C) con agitación mecánica. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 24 horas. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavó con isopropil éter (500 ml) y acetonitrilo (2 x 1.500 ml). Se secó el material a vacío para proporcionar el producto (270 g) que se usó sin purificación adicional.

## Preparación C

- 10 6-Isopropilpicolinato de etilo



- 15 Etapa A: Preparación de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmoles), carbamato de terc-butilo (89 g, 760 mmoles), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (1,39 g, 1,52 mmoles), X-PHOS (1,48 g, 3,10 mmoles), carbonato de cesio (99 g, 588 mmoles) y tetrahidrofurano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo en nitrógeno durante 7 horas. Se añadió 1 equivalente adicional de carbonato de cesio y se calentó la reacción unas 7 horas adicionales. Se enfrió la mezcla a temperatura normal, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se repartió el líquido filtrado entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (22,6 g).

- 25 Etapa B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: Se cargó un matraz con 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (3,5 g, 16,5 mmoles) y diclorometano (100 ml). Se enfrió la mezcla a 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (75 ml) con agitación continuada. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 16 horas. Se concentró la mezcla a vacío antes de reparto entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secó con sulfato de sodio antes de concentrar a vacío para proporcionar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1,76 g).

- 30 Etapa C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmoles) con etanol (40 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 ml (disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.)). Se calentó la mezcla a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido pardo. Se mezcló el sólido con acetato de etilo (300 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (75 ml) y se agitó para disolverlo. Se separaron las fases y se extrajo la disolución de bicarbonato además con acetato de etilo (75 ml). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Se disolvió el material bruto en acetato de etilo y se hizo pasar por una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado para proporcionar 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13 g).

- 40 Etapa D: Preparación de 6-cloropicolinato de etilo: Se cargó un matraz provisto de condensador con ácido 6-cloropicolínico (23,5 g, 149 mmoles), 100 ml de etanol y 400 ml de tolueno. A esto se añadieron 4 ml de ácido sulfúrico y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante tres horas y después se dejó enfriar a temperatura normal. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se absorbió el aceite resultante en 200 ml de acetato de etilo, se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 26 g de 6-cloropicolinato de etilo (94%).

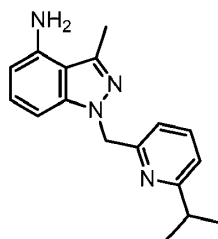
- 50 Etapa E: Preparación de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 ml/10 ml). Se enfrió el matraz a 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Se cargó un segundo matraz con 6-cloropicolinato de etilo (4,200 g, 22,63 mmoles), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (4,353 g, 29,42 mmoles), carbonato de potasio (4,378 g, 31,68 mmoles), diacetoxipaladio (0,1524 g, 0,6789 mmoles) y 2'-(diclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,6959 g, 1,358 mmoles). También se evacuó el segundo matraz con vacío

y se volvió a cargar con N<sub>2</sub> durante 3 veces. Después se añadió dioxano desgaseado frío/H<sub>2</sub>O al segundo matraz, que se evacuó con vacío y se volvió a cargar con argón 5 veces. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura normal y se concentró a presión reducida. Después se diluyó el residuo con EtOAc (200 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar un rendimiento cuantitativo de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: Preparación de 6-isopropilpicolinato de etilo: A 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo (4, 63 g, 24,2 mmoles) en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C (0,61 g, 0,573 mmoles). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno tres veces y después con hidrógeno tres veces. Se aplicó un balón de hidrógeno a la reacción durante tres horas. Se purgó después la reacción con N<sub>2</sub>, se filtró por Celite y se lavó con EtOH (100 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar 4,36 g (93%) de 6-isopropilpicolinato de etilo.

#### Preparación D

1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina



Etapa A: Preparación de (6-isopropilpiridin-2-il)metanol: Se disolvió 6-isopropilpicolinato de etilo (preparado como en la Preparación C; 75 g, 0,39 moles) en 1,5 litros de THF seco, se enfrió a 0°C se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (0,39 l, 0,39 moles, 1 M en THF) durante un periodo de 20 minutos. Se agitó la disolución oscura resultante a 0°C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura normal. TLC mostró el consumo completo del material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se enfrió rápidamente cuidadosamente por la adición de sulfato de sodio decahidratado hasta que no se observó desprendimiento de gas. Resultó una mezcla espesa. Se añadió Celite y éter (aproximadamente 200 ml) y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 32 g de aceite pardo. Se suspendió la torta de masa filtrante en IPA/EtOAc durante la noche y se filtró para proporcionar unos 8 g adicionales de producto (68%).

Etapa B: Preparación de hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina: Se disolvió 6-isopropilpiridin-2-il)metanol (40 g, 0,265 moles) en 500 ml de diclorometano seco y se enfrió a 0°C. A esto se añadió cloruro de tionilo (37,8 g, 0,317 moles) y se agitó la mezcla durante una hora. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar un rendimiento cuantitativo de hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina.

Etapa C: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol: A un matraz provisto de agitador mecánico se añadió acetato de sodio (26,4 g, 0,306 moles), 4-nitro-1H-indazol (50 g, 0,306 moles), 300 ml de ácido acético y 300 ml de cloroformo. Se añadió bromo (51,4 g, 0,322 moles) en 60 ml de ácido acético a la mezcla de reacción durante 3,5 horas, mientras se mantuvo la temperatura debajo de 25°C. Se agitó la mezcla de reacción durante dos horas, después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) a los sólidos resultantes. Se recogieron los sólidos por filtración, se lavó con 500 ml de agua y se secó a vacío para proporcionar 68 g (92%) de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol.

Etapa D: Preparación de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz con 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (64 g, 0,264 moles), hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina (55 g, 0,264 moles), carbonato de potasio en polvo (91 g, 0,661 moles) y 500 ml de DMF. Se calentó esta mezcla 35°C durante 72 horas, después se vertió en 2 litros de agua fría, con lo que precipitó un sólido de color café claro. Después de agitación durante 20 minutos, se recogieron los sólidos por filtración y se secó a vacío para proporcionar 91 g (92%) de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

Etapa E: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz de reacción de paredes gruesas de 3 litros con dioxano (1 litro), 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (90 g, 0,24 moles), ácido metilborónico (72 g, 1,20 moles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9,7 g, 0,0084 moles), carbonato de potasio (99,5 g, 0,719 moles), seguido por 200 ml de agua. Se purgó esta mezcla con argón durante 10 minutos, se selló el matraz y se calentó a 120°C durante 16 horas. Se añadió otro 1,5% en moles de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> seguido por otros 2 equivalentes de ácido metilborónico y se calentó la mezcla a 120°C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se concentró. La cromatografía de columna (acetato de etilo al 5%/hexano a acetato de etilo al 10%/hexano) proporcionó 54 g (73%) de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol como un sólido naranja/amarillo.

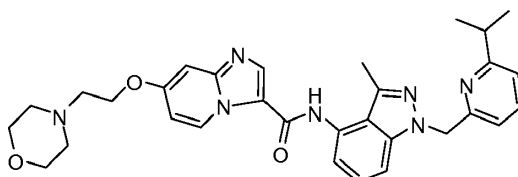


Etapa F: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se cargó un matraz provisto de agitador superior y condensador con 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (25 g, 0,081 moles) y 150 ml de etanol, seguido por 45 g (0,805 moles) de polvo de hierro. Se añadió una cantidad igual de disolución saturada de cloruro de amonio y se llevó la mezcla a 80°C. Después de 5 horas de calentamiento, se dejó enfriar la mezcla a temperatura normal, se diluyó con agua (500 ml) y se filtró a través de papel de filtro GF/F múltiples veces para retirar el hierro y las sales de hierro. Se extrajo el líquido filtrado con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (acetato de etilo /hexano 1:1 a acetato de etilo al 100%) proporcionó 12,6 g (56%) de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina.

### Ejemplos

#### 10 Ejemplo 1

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

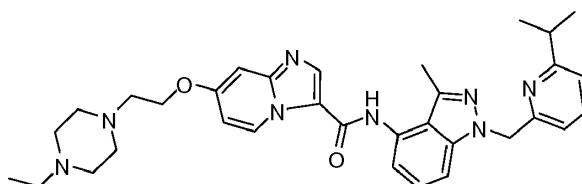


Etapa A: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvieron 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (Preparación D; 0,673 g, 2,40 mmoles) y 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Etapa C, 0,500 g, 2,40 mmoles) en THF seco (24 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió LiHMDS (5,28 ml, 5,28 mmoles, 1 M en THF) mediante jeringa durante un periodo de cinco minutos. Una vez que se completó la adición, se retiró la mezcla de reacción del baño de refrigeración y se dejó calentar a temperatura normal. Se enfrió rápidamente la mezcla con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna (acetato de etilo al 100%) para proporcionar 775 mg (73%) de 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

Etapa B: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se combinaron 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,250 g, 0,565 mmoles), 2-morfolinoetanol (0,371 g, 2,82 mmoles) y t-butoxido de potasio en t-BuOH en un tubo de reacción. Se selló el tubo y se calentó a 95°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura normal, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se trituró el producto bruto resultante con éter para proporcionar 165 mg (53%) de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido de color café claro. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 554,1 (M+H).

#### Ejemplo 2

7-(2-(4-Etilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

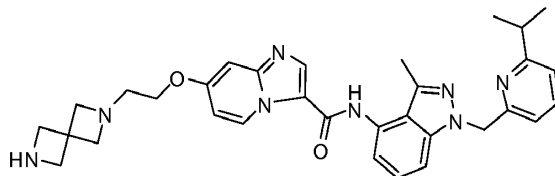


Etapa A: Preparación de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol: Se disolvió 1-etilpiperazina (5,0 g, 43,8 mmoles) en 90 ml de acetonitrilo, seguido por la adición de carbonato de potasio en polvo (18,2 g, 131 mmoles) y 2-bromoetanol (10,9 g, 87,6 mmoles). Se calentó esta mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura normal y se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (MeOH al 10%/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) para proporcionar 5,4 g (78%) de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol como un aceite amarillo claro.

Etapa B: Preparación de 7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada como en el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título (22%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+H).

## Ejemplo 3

Trihidrocloruro de 7-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



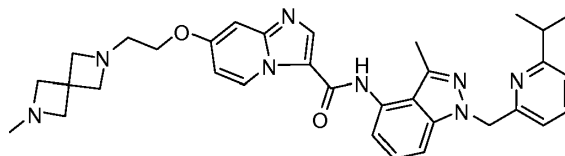
- 5 Etapa A: Preparación de 6-(2-hidroxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-hemioxalato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (36%).

- 10 Etapa B: Preparación de 6-(2-(3-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)oxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 2-morfolinoetanol por 6-(2-hidroxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar 0,8 g (33%) del compuesto del título.

- 15 Etapa C: Preparación de trihidrocloruro de 7-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 6-(2-(3-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)oxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (0,075 g, 0,113 mmoles) en 2 ml de DCM/MeOH 1:1 y se añadió HCl/dioxano 4 M (0,282 ml, 1,13 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 4 horas, después se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo resultante con DCM y se recogieron los sólidos por filtración para proporcionar 57 mg (75%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 567,1 (M+H).

## Ejemplo 4

- 20 N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

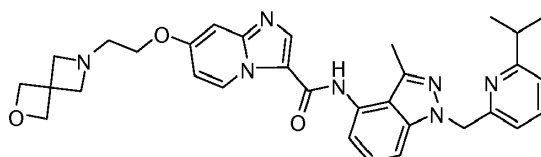


- 25 Etapa A: Preparación de 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol: Se disolvió 6-(2-hidroxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (0,620 g, 2,56 mmoles) en THF seco (13 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (7,68 ml, 7,68 mmol, 1 M en THF) mediante jeringa. Una vez que se completó la adición, se llevó a reflujo la mezcla durante 16 horas. Se enfrió la reacción a 0 °C, se enfrió rápidamente con 291 µl de agua, 291 µl de NaOH ac. al 15% y 873 µl de agua, se agitó vigorosamente durante dos horas y después se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 268 mg (67%) del compuesto del título.

- 30 Etapa B: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada como en el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título (20%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 580,6; 581,7 (M+H).

## Ejemplo 5

- 35 7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

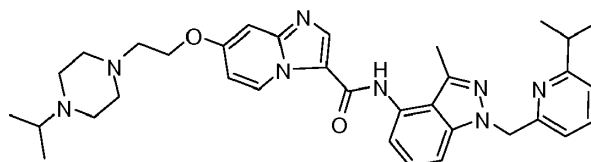


- Etapa A: Preparación de 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol: Preparado como en el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-oxalato para proporcionar el compuesto del título (17%).

Etapa B: Preparación de 7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada como en el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título (50%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 566,1 (M+H).

#### 5 Ejemplo 6

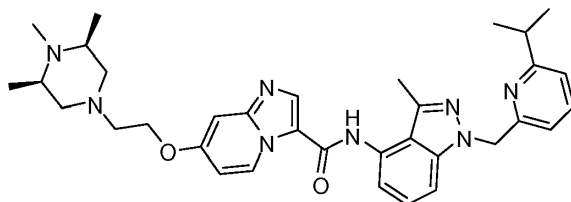
7-(2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



10 Preparada como en el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título (55%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 595,2 (M+H).

#### Ejemplo 7

N-(1-((6-Isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



15 Etapa A: Preparación de (3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Se disolvió (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 7,00 mmoles) en 70 ml de metanol. A esto se añadió formaldehído acuoso al 37% (1,17 ml, 14,0 mmoles) y ácido fórmico (1,14 ml, 24,5 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas, después se concentró a presión reducida. Se absorbió el aceite resultante en EtOAc, se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1,17 g (73%) del compuesto del título.

20 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina: Se disolvió (3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,17 g, 5,12 mmoles) en 50 ml de EtOAc y se enfrió a 0°C. Se burbujeó gas HCl por la disolución durante 20 minutos y después se tapó el matraz de reacción de manera segura y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 16 horas. Se purgó el gas HCl en exceso de la mezcla con una corriente estable de gas nitrógeno y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar 1 g (97%) del compuesto del título.

Etapa C: Preparación de 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por dihidrocloruro de (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina para proporcionar 0,856 g (100%) del compuesto del título.

30 Etapa D: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A un matraz provisto de condensador de reflujo, agitador mecánico y sonda de temperatura interna se añadió 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (58,70 g, 311,1 mmoles) seguido por 200 ml de EtOH. Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (4,862 ml, 15,56 mmoles) en EtOH a la suspensión. Se agitó la suspensión durante aproximadamente 15 minutos y después se añadió 4-cloropiridin-2-amina (20,00 g, 155,6 mmoles) y se calentó la mezcla a 70°C. Después de aproximadamente una hora, se añadieron 2 equivalentes adicionales de HCl acuoso 3,2 M y se agitó la mezcla a 70°C durante 16 horas. Se añadieron unos 30 g adicionales de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio y se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se añadieron 500 ml de agua, seguido por ajuste del pH a 11 con carbonato de sodio acuoso al 10%. Después de agitación durante varias horas, se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se secó a vacío para proporcionar 31 g (88%) del compuesto del título.

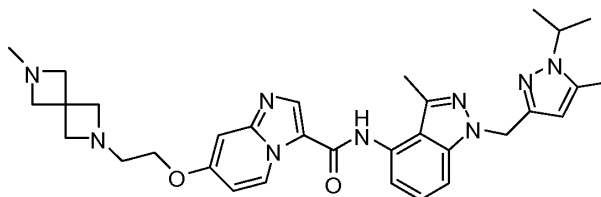
40 Etapa E: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo para proporcionar el compuesto del título (56%).

Etapa F: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se cargó un tubo de presión con 7-cloro-N-(1-((6-

isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,500 g, 1,09 mmoles), 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol (0,375 g, 2,18 mmoles), hidróxido de potasio triturado (0,306 g, 5,45 mmoles) en 10 ml de DMSO. Se selló el tubo y se calentó a 95°C durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (MeOH al 10% /DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) seguido por trituración con metil t-butil éter proporcionó 42 mg (6%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 595,1 (M+H).

## Ejemplo 8

N-(1-((1-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



Etapa A: Preparación de 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A 2,4-dioxopentanoato de etilo (20,1 g, 127 mmoles) en ácido acético (100 ml) a 0°C se añadió isopropilhidrazina (9,42 g, 127 mmoles) gota a gota. Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc/H<sub>2</sub>O (300 ml/100 ml). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía súbita sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:2) para proporcionar 7,8 g (31%) del compuesto del título.

Etapa B: Preparación de (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7,68 g, 39,1 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se añadió LAH (1,49 g, 39,1 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y después se enfrió rápidamente cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 5,3 g (88%) del compuesto del título.

Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol: Preparado según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo isopropilpiridin-2-il)metanol por (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol para proporcionar 7,1 g (99%) del compuesto del título.

Etapa D: Preparación de 3-bromo-1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol para proporcionar 9,12 g (71%) del compuesto del título.

Etapa E: Preparación de 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (30 ml/5 ml). Se enfrió el matraz a 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Se cargó un segundo matraz con 3-bromo-1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1,95 g, 5,16 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,85 g, 20,6 mmoles), diacetoxipaladio (0,0579 g, 0,258 mmoles), ácido metilborónico (0,926 g, 15,5 mmoles) y 2'-(dodiclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,264 g, 0,516 mmoles). Se evacuó el segundo matraz con y se volvió a cargar con nitrógeno tres veces. Se añadió dioxano desgaseado frío/H<sub>2</sub>O al segundo matraz, que se evacuó y se volvió a cargar con argón 5 veces. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura normal y se filtró y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (200 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar 1,34 g (83%) del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: Preparación de 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para proporcionar 0,86 g (72%) del compuesto del título.

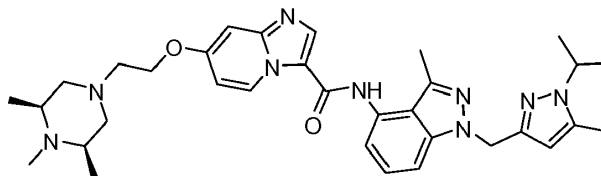
Etapa G: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar 0,245 g (60%) del compuesto del título.

Etapa H: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxamida y 2-morfolinoetanol por 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol para proporcionar 23 mg (25%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 583,3$  (M+H).

## Ejemplo 9

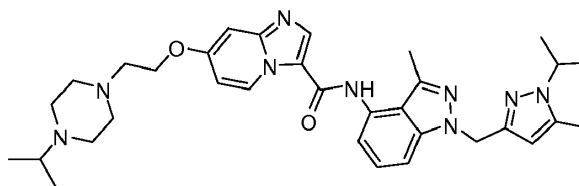
5 N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



10 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Etapas A-G) y 2-morfolinoetanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar 11 mg (6%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 598,2$  (M+H).

## Ejemplo 10

N-(1-((1-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

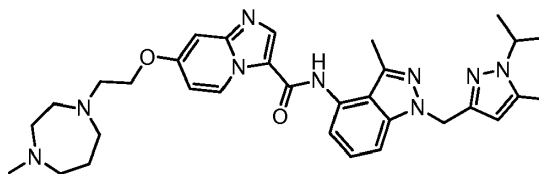


15 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Etapas A-G) y 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar 15 mg (11%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 598,1$  (M+H).

20

## Ejemplo 11

N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



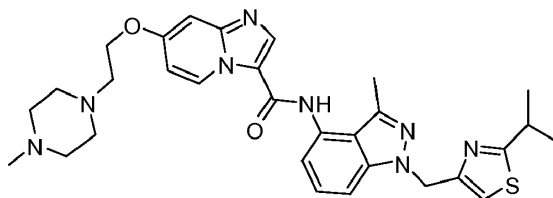
25 Etapa A: Preparación de 4-(2-hidroxi)etil-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar 0,845 g (46%) del compuesto del título.

30 Etapa B: Preparación de 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol: Preparado según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo 6-(2-hidroxi)etil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo por 4-(2-hidroxi)etil-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar 0,220 g (40%) del compuesto del título.

35 Etapa C: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Etapas A-G) durante y 2-morfolinoetanol por 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol para proporcionar 18 mg (11%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 584,1$  (M+H).

## Ejemplo 12

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



- 5 Etapa A: Preparación de hidrocloreto de 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol: Preparado según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo isopropilpiridin-2-il)metanol por (2-isopropiltiazol-4-il)metanol para proporcionar (81%) del compuesto del título (81%).

10 Etapa B: Preparación de 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-isopropiltiazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol para proporcionar el producto final (78%).

Etapa C: Preparación de 2-isopropil-4-((3-metil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)tiazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-isopropiltiazol para proporcionar el compuesto del título (79%).

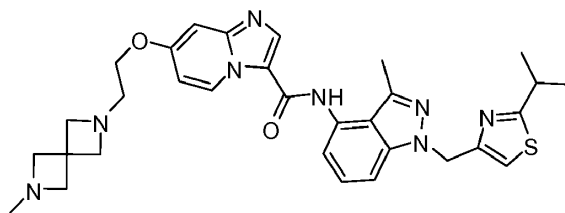
15 Etapa D: Preparación de 1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 2-isopropil-4-((3-metil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)tiazol para proporcionar el compuesto del título (76%).

20 Etapa E: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (53%).

25 Etapa F: Preparación de N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Etapas A-E) y 2-morfolinoetanol por 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (78%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 573,1 (M+H).

## Ejemplo 13

N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

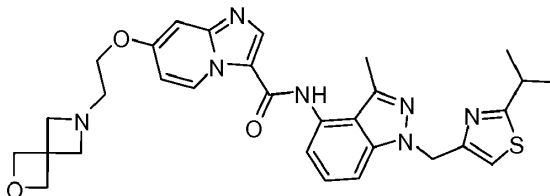


30 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Etapas A-E) y 2-morfolinoetanol por 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol (Ejemplo 4) para proporcionar el compuesto del título (41%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 585,1 (M+H).

35

## Ejemplo 14

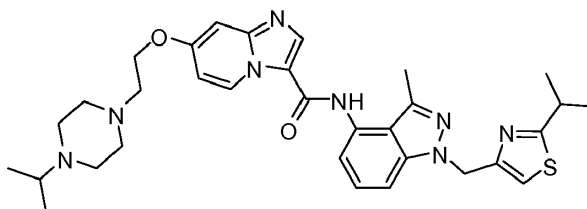
7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



- 5 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1 H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Etapas A-E) y 2-morfolinoetanol por 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol (Ejemplo 5) para proporcionar el compuesto del título (53%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 572,0 (M+H).

## 10 Ejemplo 15

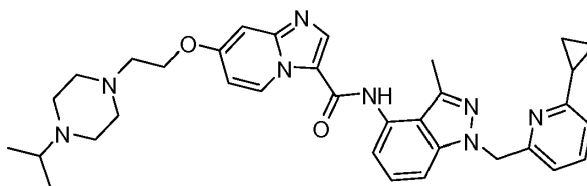
7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



- 15 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1 H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Etapas A-E) y sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (68%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 601,1 (M+H).

## Ejemplo 16

- 20 N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



- 25 Etapa A: Preparación de 6-ciclopropilpicolinaldehído: Se cargó un matraz secado a la llama con THF seco (75 ml) y se enfrió a -78°C. A esto se añadió n-BuLi (9,90 ml, 24,7 mmoles, 2,5 M en hexanos), seguido por la adición lenta de una disolución de THF (25 ml) de la 2-bromo-6-ciclopropilpiridina (4,90 g, 24,7 mmoles) durante un periodo de 15 min). Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos y se añadió DMF neto (2,87 ml, 37,1 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 minutos a -78°C, después se enfrió rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se dejó calentar a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 3,5 g (96%) de un aceite/líquido naranja.

- 30 Etapa B: Preparación de (6-ciclopropilpiridin-2-il)metanol: A 6-ciclopropilpicolinaldehído (3,5 g, 23,8 mmoles) en metanol (95 ml) se enfrió a 0°C se añadió borohidruro de sodio (2,70 g, 37,8 mmoles). Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de refrigeración y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura normal. Se concentró la mezcla a presión reducida y se absorbió el residuo resultante en agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (EtOAc al 100% como eluyente) del material bruto proporcionó 2,20 g (62%) del compuesto del título.
- 35

Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-ciclopropilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

5 Etapa D: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina para proporcionar el producto final (87%).

10 Etapa E: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 16, Etapas A-D) para proporcionar el compuesto del título (70%).

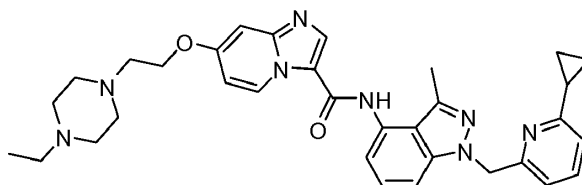
Etapa F: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para proporcionar el compuesto del título (70%).

15 Etapa G: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (83%).

20 Etapa H: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (48%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 593,8 (M+H).

Ejemplo 17

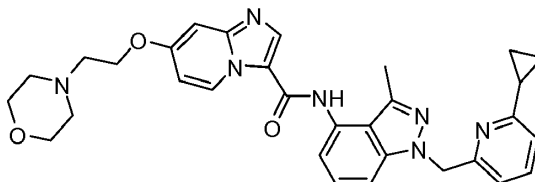
25 N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



30 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapas A-G) y sustituyendo 2-morfolinoetanol por 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (8%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 579,1 (M+H).

Ejemplo 18

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



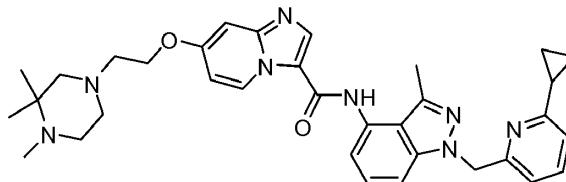
35 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapas A-G) para proporcionar el compuesto del título (64%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 552,1 (M+H).

40



## Ejemplo 19

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



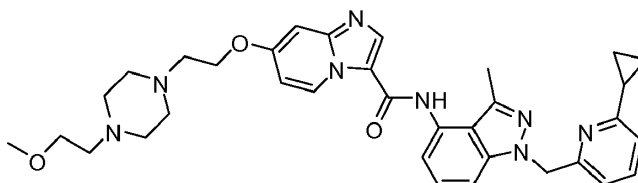
5 Etapa A: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (85%).

10 Etapa B: Preparación de 2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo por 4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, para proporcionar el compuesto del título (100%).

15 Etapa C: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapas A-G) y 2-morfolinoetanol por 2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (19%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 593,1 (M+H).

## Ejemplo 20

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

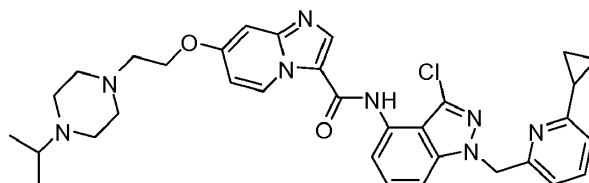


20 Etapa A: Preparación de 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanol: Preparado como en el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por 2-(piperazin-1-il)etanol, para proporcionar el compuesto del título (71%).

25 Etapa B: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapas A-G) y 2-morfolinoetanol por 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (41%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 609,1 (M+H).

## Ejemplo 21

30 N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



35 Etapa A: Preparación de 3-cloro-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de hidróxido de sodio (2,94 g, 73,6 mmoles) en 100 ml de agua se añadió 4-nitro-1H-indazol (3,00 g, 18,39 mmoles), seguido por hipoclorito de sodio (33,4 g, disolución acuosa al 6,15%). Se dejó agitar esta mezcla a temperatura normal durante la noche. Se acidificó la mezcla a pH 2 con HCl acuoso al 10% y se extrajo con IPA/DCM al 25%. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se trituraron los sólidos resultantes con éter para proporcionar 1,5 g (41%) del compuesto del título.

Etapa B: Preparación de 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo 3-bromo-4-nitro-1H-indazol por 3-cloro-4-nitro-1H-indazol e hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (72%).

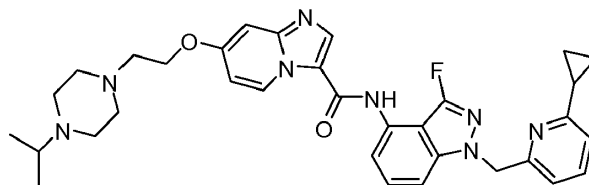
- 5 Etapa C: Preparación de 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol para proporcionar el compuesto del título (63%).

10 Etapa D: Preparación de N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina durante para proporcionar el compuesto del título (19%).

15 Etapa E: Preparación de N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (25%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 613,1 (M+H).

Ejemplo 22

20 N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 Etapa A: Preparación de 3-fluoro-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un vial de microondas provisto de barra de agitación con el 4-nitro-1H-indazol (1,00 g, 6,13 mmoles) y Flúor Selecto (2,82 g, 7,97 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo. Se calentó la mezcla en un microondas a 100°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (EtOAc) del material bruto proporcionó 820 mg (74%) del compuesto del título.

30 Etapa B: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo 3-bromo-4-nitro-1H-indazol por 3-fluoro-4-nitro-1H-indazol e hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina para proporcionar el compuesto del título (35%).

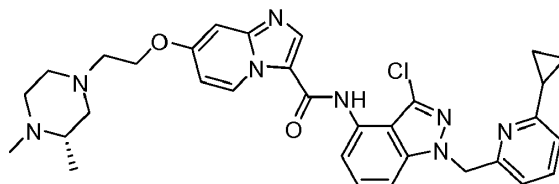
Etapa C: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol para proporcionar el compuesto del título (91%).

35 Etapa D: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (38%).

40 Etapa E: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (35%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 597,0 (M+H).

## Ejemplo 23

(S)-N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Etapa A: Preparación de (S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 0,250 moles) en 500 ml de metanol se añadió formaldehído (41,6 ml, 0,5 moles, disolución acuosa al 37%) y ácido fórmico (33 ml, 0,874 moles) y se calentó la mezcla a 70°C durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. Se absorbió el aceite resultante en EtOAc, se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 54 g (100%) del compuesto del título.

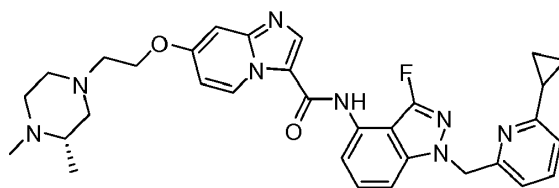
10 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de (S)-1,2-dimetilpiperazina: Se disolvió (S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (54 g, 0,252 moles) en 500 ml de EtOAc y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se burbujeó gas HCl por la disolución durante 20 minutos, tiempo durante el cual se formó un sólido blanco y después se disolvió. Se tapó el recipiente de reacción y se dejó agitar a temperatura normal durante 16 horas, durante lo cual se había formado un precipitado blanco. Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos y se recogieron los sólidos por filtración para proporcionar 45 g (96%) del compuesto del título.

Etapa C: Preparación de (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado según el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por di-hidrocloruro de (S)-1,2-dimetilpiperazina y carbonato de potasio por bicarbonato de sodio para proporcionar el compuesto del título (64%).

20 Etapa D: (S)-N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 21, Etapas A-D) y (S)-2-morfolinoetanol por 2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (5%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 599,0 (M+H).

## Ejemplo 24

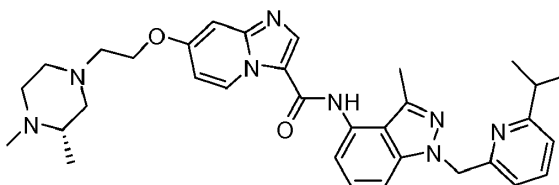
(S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



30 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 22, Etapas A-D) y 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (15%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 583,1 (M+H).

## Ejemplo 25

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



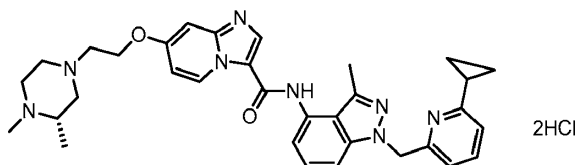
Etapa A: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A un matraz provisto de condensador de reflujo, agitador mecánico y una sonda de temperatura interna se añadió 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (58,70 g, 311,1 mmoles) seguido por adición de 200 ml de EtOH para formar una suspensión. Se añadió después cloruro de hidrógeno acuoso (4,862 ml, 15,56 mmoles) en EtOH a la suspensión. Se agitó la suspensión durante aproximadamente 15 minutos y después se añadió 4-cloropiridin-2-amina (20,00 g, 155,6 mmoles) y se calentó la mezcla a 70°C. Después de aproximadamente una hora, se añadieron 2 equivalentes adicionales de HCl acuoso 3,2 M y se agitó la mezcla a 70°C durante 16 horas. En este punto, se añadieron 30 g adicionales de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio y se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas para facilitar la terminación de la reacción. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se añadieron 500 ml de agua, seguido por ajuste del pH a 11 con carbonato de sodio acuoso al 10%. Después de agitación durante varias horas, se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se secó a vacío para proporcionar 31 g (88%) del compuesto del título.

Etapa B: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se enfrió un matraz de fondo redondo que contenía 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (15,22 g, 67,8 mmoles) y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (Preparación D; 19,0 g, 67,8 mmoles) en 130 ml de THF a 0°C. Se añadió LiHMDS (1 M en THF, 149 ml 149 mmoles) mediante jeringa durante un periodo de 15 minutos. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y después se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado (250 ml). Se extrajo después esta mezcla dos veces con EtOAc, se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (EtOAc al 100%) proporcionó 18,6 g (60%) del compuesto del título.

Etapa C: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se cargó un matraz provisto de condensador con 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (15,0 g, 32,68 mmoles), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (10,34 g, 65,37 mmoles, Ejemplo 23), KOH triturado (9,17 g, 163,4 mmoles) en 100 ml de DMSO. Se calentó la mezcla a 95°C durante 22 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura normal, se añadieron 350 ml de agua y se agitó vigorosamente la mezcla durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó y se concentró. Se purificó el material resultante por cromatografía de columna (MeOH al 10% /DCM/ NH<sub>4</sub>OH al 0,5% a MeOH al 15% /DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) y se trituró después con éter. Se recogió el sólido resultante para proporcionar 10 g (53%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+H). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +5,6° (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 26

Dihidrocloruro de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

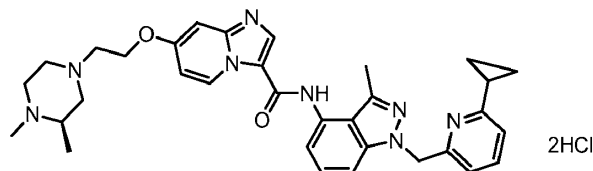


Etapa A: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se combinaron N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapa G; 0,250 g, 0,568 mmoles), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (0,449 g, 2,84 mmoles) y t-butoxido de potasio (0,382 g, 3,41 mmoles) en t-butanol en un tubo de presión. Se selló el tubo y se calentó a 95°C durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (MeOH al 10% /DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) del material bruto seguido por trituración con éter proporcionó 102 mg (31%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 579,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de di-hidrocloruro de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida : Se absorbió (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (81,6 mg, 0,141 mmoles) en 2 ml de DCM/MeOH 4:1 - se añadió HCl 4 M /dioxano (0,071 ml, 0,282 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante una hora, después se concentró a presión reducida y se secó a vacío durante 16 horas para proporcionar 91,9 mg (100%) de la sal de HCl. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -3,6,6° (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

## Ejemplo 27

Dihidrocloruro de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Etapa A: Preparación de (R)-4-(2-hidroxiethyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por (R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el producto final (70%).

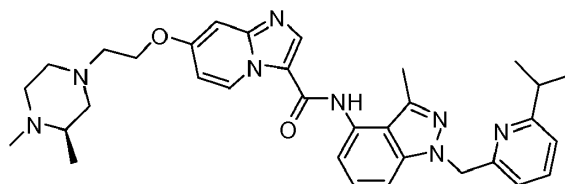
10 Etapa B: Preparación de (R)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo 6-(2-hidroxiethyl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo por (R)-4-(2-hidroxiethyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, para proporcionar el producto final (81%).

15 Etapa C: Preparación de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Etapas A-G) y sustituyendo 2-morfolinoetanol por (R)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (34%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 579,1 (M+H).

20 Etapa D: Preparación de di-hidrocloruro de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (79,3 mg, 0,139 mmoles) en 2 ml de DCM/MeOH 4:1. Se añadió HCl 4 M /dioxano (0,069 ml, 0,278 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante una hora, después se concentró a presión reducida y se secó a vacío durante 16 horas para proporcionar 89 mg (100%) de la sal de HCl.  $[\alpha]_D = +3,3^\circ$  (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

## Ejemplo 28

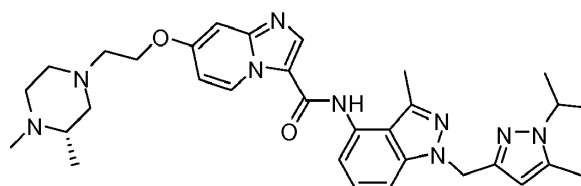
25 (R)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



30 Se combinaron 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 1, Etapa A), 0,300 g, 0,678 mmoles), (R)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (0,536 g, 3,39 mmoles) y t-butóxido de potasio (0,456 g, 4,07 mmoles) en t-butanol en un tubo de presión. Se selló el tubo y se calentó a 95°C durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (MeOH al 10% /DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) del material bruto seguido por trituración con éter proporcionó 136 mg (33%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+H).  $[\alpha]_D = -5,3^\circ$  (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

## 35 Ejemplo 29

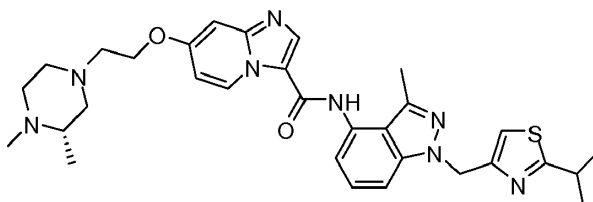
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Etapas A-G) y 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (50%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 585,4 (M+H).

## Ejemplo 30

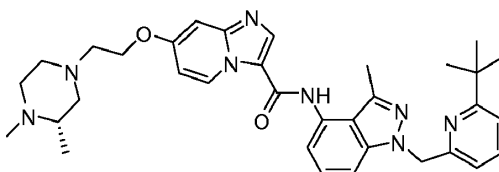
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Etapas A-E) y 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (22%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 587,2 (M+H).

## Ejemplo 31

15 (S)-N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de (6-terc-butilpiridin-2-il)metanol: Preparado según el Ejemplo 16, Etapa B, sustituyendo 6-ciclopropilpicolinaldehído por 6-terc-butilpicolinaldehído, para proporcionar el compuesto del título (60%).

20 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-terc-butil-6-(clorometil)piridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-terc-butilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

25 Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-terc-butil-6-(clorometil)piridina, para proporcionar el compuesto del título (55%).

Etapa D: Preparación de 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (64%).

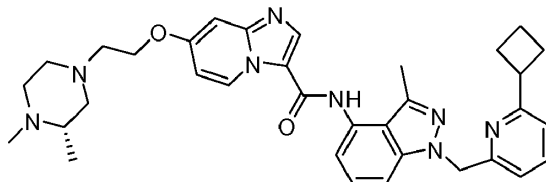
30 Etapa E: Preparación de 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (73%).

35 Etapa F: Preparación de N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (55%).

40 Etapa G: Preparación de (S)-N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (54%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 595,1 (M+H).

## Ejemplo 32

(S)-N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Etapa A: Preparación de 2-bromo-6-ciclobutilpiridina: Se cargó matraz de fondo redondo con THF seco (50 ml), 2,6-dibromopiridina (3,00 g, 12,7 mmoles), yoduro de cobre (0,555 g, 2,91 mmoles) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf):diclorometano (1,09 g, 1,33 mmoles). Se purgó la mezcla con argón durante 10 minutos y después se añadió bromuro de ciclobutil cinc (0,5 M en THF, 30,4 ml, 15,2 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió rápidamente la mezcla con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (acetato de etilo al 5%/hexano) proporcionó 1,48 g (55%) del compuesto del título como un aceite naranja.

Etapa B: Preparación de 6-ciclobutilpicolinaldehído: Preparado según el Ejemplo 16, Etapa A, sustituyendo 2-bromo-6-ciclopropilpiridina por 2-bromo-6-ciclobutilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (52%).

- 15 Etapa C: Preparación de (6-ciclobutilpiridin-2-il)metanol: Preparado según el Ejemplo 16, Etapa B, sustituyendo 6-ciclopropilpicolinaldehído por 6-ciclobutilpicolinaldehído para proporcionar el compuesto del título (82%).

Etapa D: Preparación de hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-ciclobutilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-ciclobutilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

- 20 Etapa E: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-ciclobutilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (68%).

Etapa F: Preparación de 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (72%).

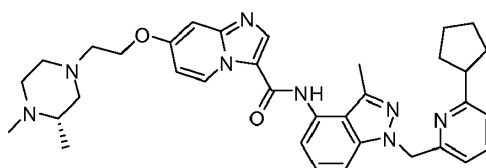
- 25 Etapa G: Preparación de 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (50%).

- 30 Etapa H: Preparación de N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (40%).

- 35 Etapa I: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (29%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 593,1 (M+H).

## Ejemplo 33

- 40 (S)-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 2-bromo-6-ciclopentilpiridina: Preparada según el Ejemplo 32, Etapa A, sustituyendo bromuro de ciclobutil cinc por bromuro de ciclopentil cinc, para proporcionar el compuesto del título (45%).

5 Etapa B: Preparación de (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol: Se cargó un matraz secado a la llama con THF seco (88 ml) y se enfrió a -78°C. A esto se añadió n-BuLi (3,54 ml, 8,85 mmoles, 2,5 M en hexanos), seguido por la adición lenta de una disolución de THF (10 ml) de la 2-bromo-6-ciclopentilpiridina (2,00 g, 8,85 mmoles) durante un periodo de 15 minutos. Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos y se añadió DMF neto (1,03 ml, 13,3 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 minutos a -78°C, después se enfrió rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,6 g de un aceite pardo. Se absorbió después el material bruto en metanol (50 ml), se enfrió a 0°C y se añadió después NaBH<sub>4</sub> (1,00 g, 26,5 mmoles). Después de 10 min, se dejó calentar la mezcla a temperatura normal y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se absorbió el residuo en disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc, se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de columna (acetato de etilo al 100%) del material bruto proporcionó 0,549 g (35%) del compuesto del título como un aceite naranja.

15 Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopentilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

Etapa D: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopentilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (69%).

20 Etapa E: Preparación de 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (67%).

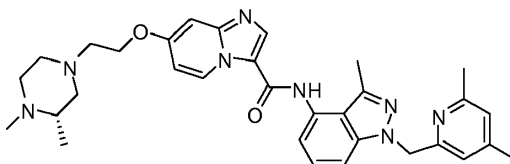
25 Etapa F: Preparación de 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se disolvió 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,470 g, 1,40 mmoles) en 14 ml de metanol. A esta disolución se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (0,470 g, 50% de contenido en agua) y se agitó la mezcla de reacción bajo un balón de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró esta mezcla a través de papel de filtro GF/F y se concentró el líquido filtrado a 0,340 g (79%) del compuesto del título.

30 Etapa G: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (56%).

35 Etapa H: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (17%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 607,1 (M+H).

#### Ejemplo 34

40 (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de (4,6-dimetilpiridin-2-il)metanol: Preparado según el Ejemplo 16, Etapa B, sustituyendo 6-ciclopropilpicolinaldehído por 4,6-dimetilpicolinaldehído para proporcionar el compuesto del título (71%).

45 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (4,6-dimetilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

50 Etapa C: 3-bromo-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (100%).



Etapa D: Preparación de 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (59%).

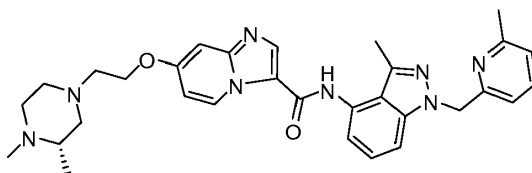
5 Etapa E: Preparación de 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (88%).

10 Etapa F: Preparación de 7-cloro-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (54%).

15 Etapa G: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (42%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 567,1 (M+H).

Ejemplo 35

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



Etapa A: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-metilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

25 Etapa B: Preparación de 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (56%).

30 Etapa C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (67%).

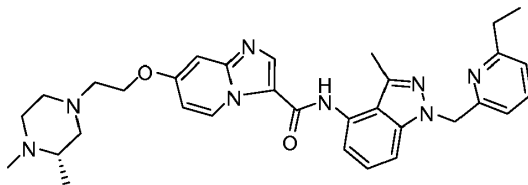
Etapa D: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (84%).

35 Etapa E: Preparación de 7-cloro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (38%).

40 Etapa F: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (11%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 553,1 (M+H).

## Ejemplo 36

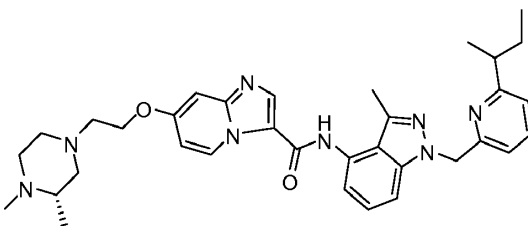
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Etapa A: Preparación de 6-vinilpicolinato de etilo: Preparado según la Preparación C, Etapa E, sustituyendo trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio por trifluoro(vinil)borato de potasio para proporcionar el compuesto del título (99%).
- Etapa B: Preparación de 6-etilpicolinato de etilo: Se disolvió 6-vinilpicolinato de etilo (4,70 g, 26,5 mmoles) en 100 ml de etanol. A esto se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% sobre carbono (1 g, 50% de agua) y se agitó la mezcla bajo un balón de hidrógeno durante 2 horas. Se purgó la mezcla con nitrógeno, se filtró a través de papel de filtro GF/F y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 4,5 g (95%) del compuesto del título.
- 10 Etapa C: Preparación de (6-etilpiridin-2-il)metanol: Preparado según la Preparación D, Etapa A, sustituyendo 6-isopropilpicolinato de etilo por 6-etilpicolinato de etilo para proporcionar el compuesto del título (41%).
- Etapa D: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etilpiridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo 6-isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-etilpiridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).
- 15 Etapa E: Preparación de 3-bromo-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (72%).
- Etapa F: Preparación de 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (70%).
- 20 Etapa G: Preparación de 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (93%).
- 25 Etapa H: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (45%).
- Etapa I: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (27%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 567,1 (M+H).
- 30
- 35

## Ejemplo 37

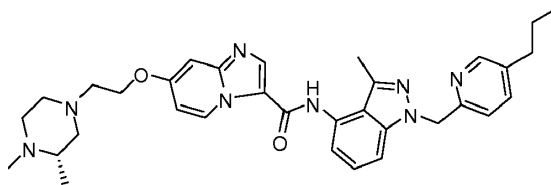
N-(1-((6-sec-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 40 Preparada según el método del Ejemplo 33, Etapas A a H, partiendo de bromuro de sec-butil cinc en vez de bromuro de ciclopentil cinc en la Etapa A. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 595,1 (M+H).

## Ejemplo 38

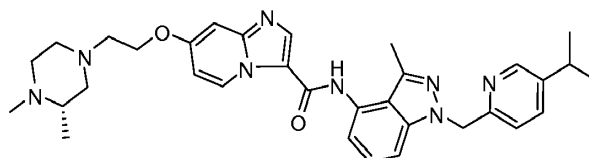
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-propilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Preparada según el método del Ejemplo 33, Etapas B a H, usando 2-bromo-5-propilpiridina en vez de 2-bromo-6-ciclopentilpiridina en la Etapa B. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+H).

## Ejemplo 39

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



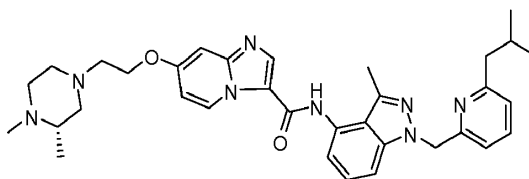
- 10 Etapa A: Preparación de 5-(prop-1-en-2-il)picolinaldehído: Preparado según la Preparación C, Etapa E, sustituyendo 6-cloropicolinato de etilo por 5-bromopicolinaldehído para proporcionar el compuesto del título (77%).

- 15 Etapa B: Preparación de (5-isopropilpiridin-2-il)metanol: Se disolvió 5-(prop-1-en-2-il)picolinaldehído (0,600 g, 4,08 mmoles) en metanol (15 ml). A esto se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (0,600 mg, 20% de catalizador sobre carbono, 50% de agua en peso) y se hidrógeno la mezcla bajo un balón de hidrógeno durante 2 horas. Después se filtró la mezcla a través de papel de filtro GF/F y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (84%).

- 20 Etapa C: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se preparó el Ejemplo 39 según el Ejemplo 33, Etapas C a H, usando (5-isopropilpiridin-2-il)metanol en vez de (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol en la Etapa C. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+H).

## Ejemplo 40

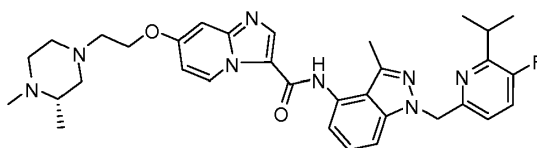
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 25 Preparada según el método del Ejemplo 33, Etapas A a H, usando bromuro de iso-butil cinc en vez de bromuro de ciclopentil cinc en la Etapa A. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 595,2 (M+H).

## Ejemplo 41

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 30 Etapa A: Preparación de ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico: Se disolvió 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (3,60 g, 18,9 mmoles) en 10 ml de piridina en tubo de presión. A esto se añadieron 50 ml de agua y se calentó la mezcla a 85 °C.

Se añadió permanganato de potasio (5,99 g, 37,9 mmoles), se tapó el tubo y se agitó la mezcla a 85°C durante 48 horas. Se filtró la mezcla a través de papel de filtro GF/F y se concentró el líquido filtrado a aproximadamente la mitad del volumen a presión reducida. Se acidificó el material restante a pH 4 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,70 g del compuesto del título (17%).

Etapa B: Preparación de 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación C, Etapas D a F y Preparación D, Etapas B, D y E, partiendo de ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico en vez de ácido 6-cloropicolínico en la Preparación C, Etapa D, para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: Preparación de 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (87%).

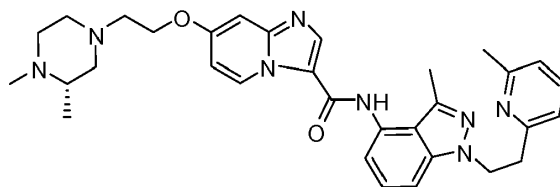
Etapa D: Preparación de (S)-4-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se combinaron 4-cloropiridin-2-amina (0,500 g, 3,89 mmoles), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (1,23 g, 7,78 mmoles) e hidróxido de potasio triturado (0,546 g, 9,72 mmoles) en 8 ml de DMSO en un tubo de presión y se calentó a 95°C durante 16 horas. Se diluyó después la mezcla con agua (100 ml), se extrajo 2 veces con EtOAc, se lavaron los extractos con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (MeOH al 5%/DCM) proporcionó 0,484 g (50%) del compuesto del título.

Etapa E: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Preparado según la Preparación C, Etapa C, sustituyendo por 4-fluoropiridin-2-amina por (S)-4-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina, para proporcionar el compuesto del título (25%).

Etapa F: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (46%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 599,2 (M+H).

#### Ejemplo 42

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



Etapa A: Preparación de 3-bromo-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrobromuro de 2-(2-bromoetil)-6-metilpiridina, para proporcionar el compuesto del título (31 %).

Etapa B: Preparación de 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (83%).

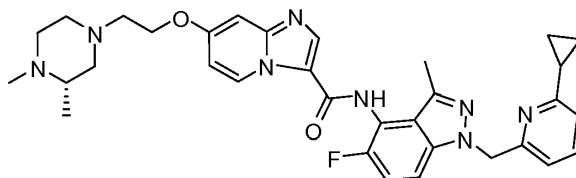
Etapa C: Preparación de 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (68%).

Etapa D: Preparación de 7-cloro-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-amina para proporcionar el compuesto del título (100%).

Etapa E: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (6%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 567,1 (M+H).

## Ejemplo 43

S)-N-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Etapa A: Preparación de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico: Se disolvió ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (40 g, 0,26 moles) en 320 ml de ácido sulfúrico y se enfrió a  $-15^{\circ}\text{C}$ . A esto se añadieron 14 ml de ácido nítrico fumante en 60 ml de ácido sulfúrico durante un periodo de 10 minutos. Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, después se vertió en agua de hielo y se agitó. Se recogieron los sólidos resultantes y después se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 50 g (97%) del compuesto del título.

10 Etapa B: Preparación de 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo: A una mezcla de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (21,2 g, 0,107 moles), carbonato de potasio en polvo (36,8, 0,266 moles) en DMF (200 ml) se añadió yoduro de metilo (37,8 g, 0,266 moles). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 16 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (acetato de etilo al 20%/hexano) proporcionó 12,6 g (56%) del compuesto del título.

15 Etapa C: Preparación de 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: Preparado según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo, para proporcionar el compuesto del título (95%).

20 Etapa D: Preparación de 5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: Se disolvió 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (7,50 g, 0,041 moles) en 150 ml de ácido acético. A esto se añadió anhídrido acético (14,6 g, 0,143 moles) y se calentó la mezcla a  $75^{\circ}\text{C}$ . Se añadió nitrito de sodio (11,3 g, 0,164 moles) en porciones a la mezcla de reacción (observado desprendimiento de un gas). Se agitó la mezcla a  $75^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura normal y después se vertió en disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% fría. Se extrajo este material dos veces con EtOAc, se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna ( EtOAc/Hexanos 1:1) proporcionó 0,48 g de 1-acetil-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo. Después se añadió el material bruto a 5 ml de HCl 4 M /dioxano y 15 ml de metanol en un tubo de presión y se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se absorbieron los sólidos resultantes en carbonato de potasio acuoso al 10%/EtOAc. Se aisló a capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,483 g (5%) del compuesto del título.

25 Etapa E: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: A una disolución de 5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,475 g, 2,45 mmoles) en 25 ml de DMF se añadió N-bromosuccinimida (0,566 g, 3,18 mmoles). Se agitó esta mezcla a temperatura normal durante una hora, después se enfrió rápidamente con agua. Se extrajo esta mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (EtOAc/Hexano 1:1 ) proporcionó 0,459 g (69%) del compuesto del título.

30 Etapa F: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo 3-bromo-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo e hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina para proporcionar el compuesto del título (77%).

35 Etapa G: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, para proporcionar el compuesto del título (73%).

40 Etapa H: Preparación de ácido 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico: Se sometió 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,310 g, 0,913 mmoles) a hidróxido de litio acuoso 1 M (1,83 ml, 1,83 mmoles) en 10 ml de THF durante 16 horas a reflujo. Se diluyó después la mezcla con HCl acuoso 1 M se añadió (pH 4) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 0,206 g (69%) del compuesto del título.

45 Etapa H: Preparación de ácido 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico: Se sometió 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,310 g, 0,913 mmoles) a hidróxido de litio acuoso 1 M (1,83 ml, 1,83 mmoles) en 10 ml de THF durante 16 horas a reflujo. Se diluyó después la mezcla con HCl acuoso 1 M se añadió (pH 4) y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 0,206 g (69%) del compuesto del título.

50

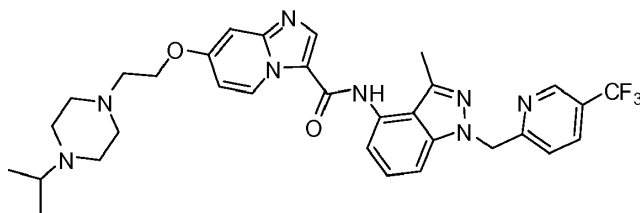
Etapa I: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se disolvió ácido 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico (0,205 g, 0,630 mmoles) en 6 ml de DMF. A esto se añadió azida de difenilfosforilo (0,260 g, 0,945 mmoles) y TEA (0,263 ml, 1,89 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 1,5 horas. Se añadió agua (5 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 2 horas, después se dejó agitar a temperatura normal durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (EtOAc:Hexanos 1:1) del material bruto proporcionó 0,107 g (57%) del compuesto del título.

Etapa J: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (6,5%).

Etapa K: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo 2-morfolinoetanol por (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol para proporcionar el compuesto del título (20%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 597,1 (M+H).

Ejemplo 44

7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (Preparación B; 41,32 g, 219,0 mmoles) (por agitación magnética vigorosa) en éter anhidro (0,3 M, 365 ml) y se añadió ácido sulfúrico 6 N (18,25 ml, 109,5 mmoles). Se añadió más agua (aproximadamente 100 ml) para ayudar a la separación de fases. Cuando el pH de la capa del fondo (acuosa) cayó por debajo de 3, se separó la capa de éter. Se extrajo además la capa acuosa con éter (400 ml). Se secaron las fases de éter combinadas sobre sulfato de sodio y sulfato de magnesio durante 10 minutos. Se filtró la disolución y se concentró a presión reducida, no excediendo la temperatura del baño de agua de 20 °C. Se obtuvo un aceite, que solidificó con el secado a alto vacío durante la noche. Se disolvió el sólido en EtOH absoluto (0,3 M, 360 ml), se añadió 4-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (28,95 g, 109,5 mmoles) y se calentó la mezcla en nitrógeno a 65°C durante 18 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se evaporó a sequedad la suspensión resultante. Se agitaron los sólidos resultantes con THF y se recogieron por filtración, después se secó a vacío. Se mezcló el material bruto (aislado como la sal de HCl) con agua (400 ml) y etanol (200 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (20 g) y se agitó durante la noche. Se evaporó la suspensión a sequedad a vacío. Se agitaron los sólidos en EtOAc/THF y se aisló por filtración. Después se lavaron los sólidos con un gran volumen de acetato de etilo y THF bajo la gravedad. Se secó además el líquido filtrado con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a una goma ámbar. Se trituró este material con éter-hexanos 2:1 y se recogieron los sólidos resultantes por filtración para proporcionar 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (23,46 g, rendimiento del 59%).

Etapa B: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: A 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (5,68 g, 15,8 mmoles) en agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,67 g, 16,0 mmoles). Se calentó la mezcla a 95°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción a temperatura normal y se añadió cloruro de hidrógeno (0,0394 ml, 4 M en dioxano) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 10 minutos. Se retiró agua a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (5,43 g).

Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo isopropilpiridin-2-il)metanol por (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol, para proporcionar el compuesto del título (100%).

Etapa D: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina, para proporcionar el compuesto del título (59%).

Etapa E: Preparación de 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (42%).

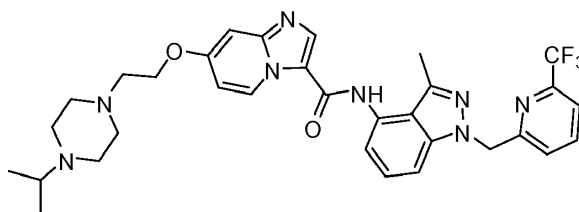
5 Etapa F: Preparación de 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (91%).

10 Etapa G: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,746 g, 2,204 mmoles) en 16 ml de NMP seco. A esto se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,538 g, 2,20 mmoles) y se agitó esta mezcla a temperatura normal durante 30 minutos. Se añadió 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,500 g, 1,63 mmoles) y se calentó la mezcla a 90°C durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura normal. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron después los extractos con disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columna (MeOH al 7%/DCMNH<sub>4</sub>OH al 0,5%) proporcionó 0,112 g (11%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 622,2 (M+H).

15

Ejemplo 45

7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Etapa A: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina: Preparada según la Preparación D, Etapa B, sustituyendo isopropilpiridin-2-il)metanol por (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título (100%).

25 Etapa B: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa D, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina, para proporcionar el compuesto del título (81%).

Etapa C: Preparación de 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado según la Preparación D, Etapa E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol, para proporcionar el compuesto del título (42%).

30 Etapa D: Preparación de 3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según la Preparación D, Etapa F, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-4-nitro-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol para proporcionar el compuesto del título.

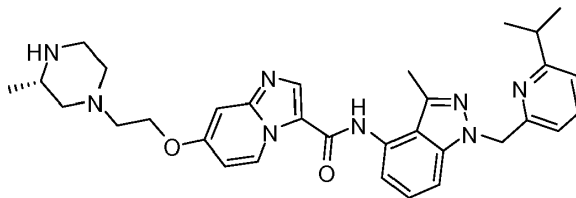
35 Etapa E: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (8 g; 44,4 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol (110 ml) y agua (55 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar tetrahidrofurano y etanol. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla acuosa para ajustar a pH 3. Se formó un precipitado blanco y se separó por filtración con secado a alto vacío durante la noche para proporcionar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6,3 g).

40 Etapa F: Preparación de 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 44, Etapa G, sustituyendo 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio por ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y sustituyendo 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina, para proporcionar el compuesto del título (20%).

45 Etapa G: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el compuesto final (41%). MS (APCI), barrido negativo, m/z = 620,4 (M-H).

## Ejemplo 46

(S)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



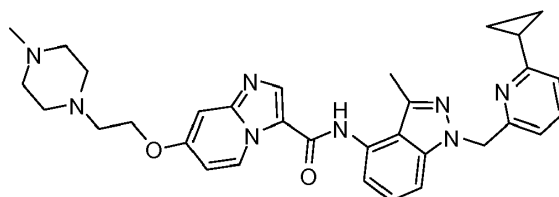
- 5 Etapa A: Preparación de (S)-4-(2-hidroxiethyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo: Preparado según el Ejemplo 2, Etapa A, sustituyendo 1-etilpiperazina por (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo y carbonato de potasio por bicarbonato de sodio para proporcionar el compuesto del título (61%).

- 10 Etapa B: Preparación de (S)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanol: Preparado según el Ejemplo 33, Etapa F, sustituyendo 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por (S)-4-(2-hidroxiethyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo, para proporcionar el compuesto del título (77%).

Etapa C: Preparación de (S)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por (S)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el compuesto final (19%). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 567,1$  (M+H).

## 15 Ejemplo 47

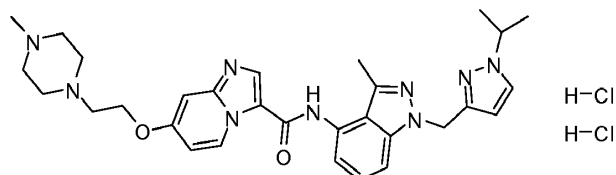
N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 20 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-morfolinoetanol por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el producto final (45%). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 565,3$  (M+H).

## Ejemplo 48

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



- 30 Etapa A: Preparación de (1-Isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol: Se disolvió 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo comercialmente disponible en dietil éter, se enfrió la disolución a 0°C y se añadió disolución de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano. Después de agitación durante 3 horas, se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa de sal de Rochelle al 30% fría y se dejó agitar durante una hora. Se extrajo la mezcla resultante dos veces con dietil éter. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (rendimiento del 54%).

- 35 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol: Se disolvió (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol en diclorometano y se añadió  $\text{SOCl}_2$  (2 equivalentes). Se dejó con agitación la mezcla resultante durante la noche, después se concentró a vacío para proporcionar el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).



Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el Ejemplo 1, Etapa J, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina por hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol para proporcionar el compuesto deseado (rendimiento del 75%).

5 Etapa D: Preparación de 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el Ejemplo 1, Etapa K, sustituyendo 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol para proporcionar el compuesto deseado (56%).

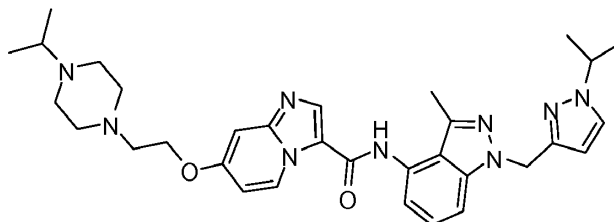
Etapa E: Preparación de 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-amino-1H-indazol: Preparado según el Ejemplo 1, Etapa L, sustituyendo 3-metil-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol para proporcionar el compuesto deseado (77%).

10 Etapa F: Preparación de 7-cloro-N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 3-metil-1-((1-isopropil-pirazol-3-il)metil)-4-amino-1H-indazol (1 equivalente) y 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 7 Etapa D; 1 equivalente) en THF seco (0,2 M) y se enfrió la disolución resultante a 0°C. Se enfrió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (2,3 equivalentes) y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura normal durante la noche. Se retiró THF a vacío y se repartió el material restante entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa del fondo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (52%).

20 Etapa G: Preparación de bishidrocloreto de N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 7, Etapa F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol. Se preparó la sal de HCl sometiendo el compuesto a HCl 4 M /éter (20 equivalentes) en metanol y concentrando a presión reducida para proporcionar la sal bis-HCl (45%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 556,3 (M+H).

25 Ejemplo 49

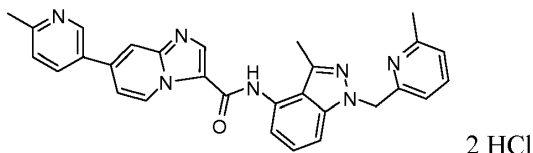
N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el Ejemplo 48, Etapa G, sustituyendo 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol por 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol, para proporcionar el producto final (17%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 584,3 (M+H).

Ejemplo 50

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



35 Etapa A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo: Se disolvió ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (4,93 g, 20,5 mmoles) en 80 ml de diclorometano seco. A esta disolución se añadió cloruro de oxalilo (20,5 ml, 40,9 mmol, 2 M en diclorometano) seguido por unas gotas de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. Se absorbió el material resultante en 100 ml de metanol y se agitó a temperatura normal durante 6 horas, después se concentró a presión reducida. Se suspendió el material resultante en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano y EtOAc. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,63 g (89%) del compuesto del título.

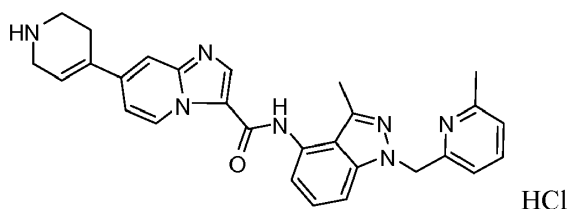
40 Etapa B: Preparación de 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 1, Etapa A, sustituyendo 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-

indazol-4-amina por 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina y 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo, para proporcionar el compuesto del título (62%).

5 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,0486 g, 0,102 mmoles) en 2 ml de DME:DMF 1:1. A esto se añadió ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (0,0210 g, 0,153 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 % en moles y carbonato de sodio acuoso 2 M (153 µl, 0,306 mmoles). Se burbujeó nitrógeno por la mezcla durante 5 minutos y después se calentó la mezcla a 90 °C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se retiró por filtración el precipitado resultante. Se lavó el líquido filtrado con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de fase inversa del material bruto, seguido por tratamiento con HCl 4 M /dioxano proporcionó el producto final. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 488,2 (M+H).

#### Ejemplo 51

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

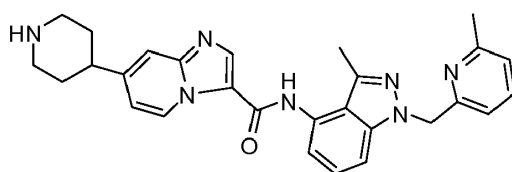


HCl

20 Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Etapas A-B; 0,0815 g, 0,171 mmoles) en 2 ml de (DME:DMF) 1:1. A esto se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,0795 g, 0,257 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5% en moles) y carbonato de sodio acuoso 2 M (256 µl, 0,513 mmoles). Se burbujeó nitrógeno por la mezcla durante 5 minutos y después se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 horas. Después se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró el precipitado formado y se lavó el líquido filtrado con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el material bruto por cromatografía de fase inversa para proporcionar 4-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, que se trató con HCl 4 M /dioxano para proporcionar el producto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 478,2 (M+H).

#### Ejemplo 52

30 Tri-hidrocloruro de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

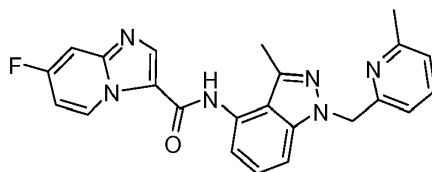


3 HCl

35 Se disolvió 4-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 51; 0,037 g, 0,064 mmoles) en 6 ml de metanol y 1,3 ml de HCl 6 N en alcohol isopropílico. Se añadió Pd/C al 10% (0,075 g) y se hidrogenó la mezcla bajo un balón de hidrógeno durante 2 horas. Se añadió Celite y se filtró después la mezcla a través de papel de filtro GF/F y se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó en el material bruto por cromatografía de fase inversa, seguido por tratamiento del material aislado con HCl 4 M /dioxano para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 17%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 480,3 (M+H).

## Ejemplo 53

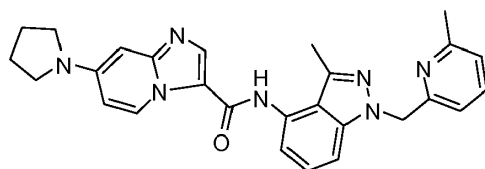
7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Se disolvió ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,081 g, 0,449 mmoles) en cloruro de tionilo (2 ml). A esto se añadieron unas gotas de DMF y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió el sólido resultante en 3 ml de DCM:DMF 1:2. A esto se añadió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,114 g, 0,451 mmoles) seguido por diisopropiletilamina (235  $\mu$ l, 1,35 mmoles). Se agitó esta mezcla a temperatura normal durante 2 horas, después se diluyó con agua (22 ml), formando un precipitado beige con agitación durante varias horas. Se recogieron los sólidos para proporcionar 0,100 g (54%) del compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 415,2 (M+H).

## Ejemplo 54

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

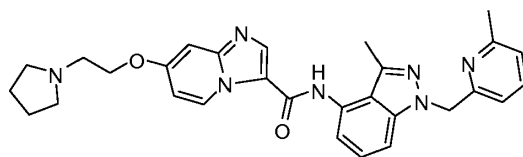


2 HCl

- 15 Se suspendió 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53; 0,0144 g, 0,0347 mmoles) en n-butanol (0,2 ml). A esto se añadió pirrolidina (7,25  $\mu$ l, 0,0869 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C durante 12 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se absorbió el material resultante en THF y se concentró tres veces para proporcionar un sólido pardo. Se absorbió este material en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (0,0127 g, 79%). Se trató el material resultante con HCl 2 M en dietil éter para proporcionar dihidrocloruro de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 466,3 (M+H).

## Ejemplo 55

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

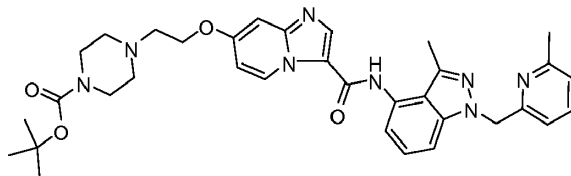


2 HCl

- 30 Preparada según el Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53) y 2-morfolinoetanol por 2-(pirrolidin-1-il)etanol. La purificación del material bruto por cromatografía de fase inversa proporcionó 71 mg (41%) del producto, que se trató con HCl 2 M /éter para proporcionar la sal de dihidrocloruro. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 510,0 (M+H).

## Ejemplo 56

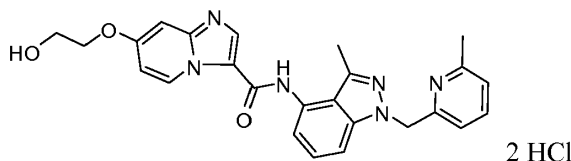
4-(2-(3-(3-Metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una disolución 0,4 M de terc-butóxido de potasio (0,068 g, 0,606 mmoles) en THF enfriado en un baño de hielo-agua se añadió 4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 0,278 g, 1,21 mmoles). Se agitó la reacción durante 10 minutos antes de añadir 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53; 0,100 g 0,241 mmoles) en 2 ml de NMP. Se calentó la reacción a temperatura normal y se agitó durante 1 hora, después se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 horas. Se retiró THF por evaporación rotatoria y se calentó la mezcla a 120°C durante 5 horas. Se añadió otro equivalente de t-butóxido de potasio y se calentó la mezcla durante otras 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de capa fina preparativa y cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 625,0 (M+H).

## 15 Ejemplo 57

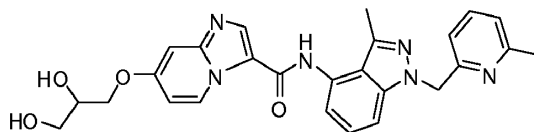
Sal de dihidrocloruro de 7-(2-hidroxi)etil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Preparada según el Ejemplo 57, sustituyendo 4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo por 2-terc-butoxi)etanol para proporcionar 7-(2-terc-butoxi)etil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. Se trató este material con TFA, seguido por tratamiento con HCl 2 M /éter para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 65%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 457,2 (M+H).

## Ejemplo 58

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



25 Etapa A: Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina: Se calentó un tubo sellado que contenía 4-cloro-2-piridinamina (4 g, 31,2 mmoles), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8,4 g, 60,6 mmoles) y sodio (1,46 g, 63,5 mmoles) a 145°C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se añadió agua (25 ml) y diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (5,6 g).

30 Etapa B: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (5,6 g, 0,025 moles) con etanol (60 ml) en un matraz de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 93 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). Se calentó la mezcla a 60°C en nitrógeno durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido pardo. Se mezcló el sólido con acetato de etilo (200 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se agitó para disolverlo. Se separaron las fases y se extrajo la disolución de bicarbonato además con acetato de etilo (50 ml). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Se disolvió el material bruto en acetato de etilo y se hizo pasar por una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (5,76 g).

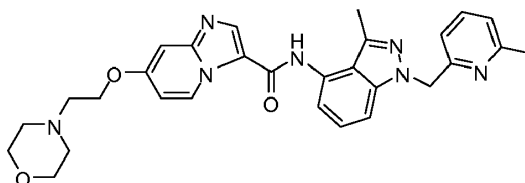
Etapa C: Preparación de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se combinaron 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 5,63 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,284 g, 6,75 mmoles) en un matraz que contenía tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 56 ml). Después de agitación durante la noche a temperatura normal, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar una goma amarilla. Se añadieron agua (20 ml) y diclorometano. Se separó la capa acuosa y se enfrió en un baño de hielo-agua antes de ajustar a pH 4 con ácido cítrico al 20%. Se formó un precipitado y se recogió por filtración. Se lavaron los sólidos con una pequeña cantidad de agua (5 ml) y se secó a vacío para proporcionar ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (1,3 g).

Etapa D: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (66 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (1 ml) y se añadió cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (0,12 ml, 0,25 mmoles) con una gota de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 1 hora antes de adición de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (57 mg, 0,23 mmoles) y diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmoles) y después se agitó la mezcla durante la noche. Se purificó la mezcla bruta usando cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 20 x 20 cm, 1 mm) desarrollada en una cámara con metanol al 10%/diclorometano para proporcionar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (12 mg).

Etapa E: Preparación de 7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0,02 mmoles) en ácido trifluoroacético al 50% /agua y se agitó a temperatura normal durante 1 hora. Se concentró y se secó a alto vacío durante una hora antes de tratar con exceso de ácido clorhídrico 2 M en dietil éter. Se agitó la disolución durante una hora y después se concentró para proporcionar 7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un residuo incoloro (8 mg). MS m/z 487,2 (M+1, APCI+).

Ejemplo 59

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



Etapa A: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-morfolinoetanol (2,2 g, 16,8 mmoles) con sodio (116 mg, 5,0 mmoles) en un tubo sellado y se agitó a temperatura normal hasta que fue homogéneo. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (1,1 g, 8,9 mmoles) y se calentó la reacción a 145°C y se agitó en tubo sellado durante 10 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal antes de dilución con acetato de etilo y agua. Después de separación de las capas, se extrajo la acuosa dos veces más con acetato de etilo. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó un aceite viscoso que se purificó en una columna de sílice Biotage 40+, eluyendo con metanol al 10% /diclorometano, para proporcionar 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina como un aceite viscoso que solidificó con secado adicional a alto vacío (1,4 g).

Etapa B: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1,37 g, 6,14 mmoles) en etanol (20 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 30 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo con agitación durante la noche. Se concentró la reacción para proporcionar un sólido beige (1,31 g). Se purificó el sólido sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo /hexanos al 50-100% sobre 800 ml seguido por elución con metanol/diclorometano al 10% para proporcionar 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1 g).

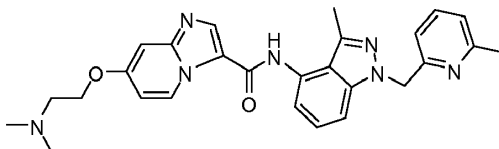
Etapa C: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 3,13 mmoles) en tetrahidrofurano/agua (4:1, 0,5 M). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (131 mg, 3,13 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. Se diluyó después además la mezcla con tetrahidrofurano y se concentró. Se secó el material resultante a alto vacío durante 6 horas para proporcionar 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio como un sólido amarillo pálido (979 mg).

Etapa D: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,055 g, 0,186 mmoles) en dimetilformamida (0,6 ml), se combinaron hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (53 ml, 0,17 mmoles), 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 35, Etapas A-D; 0,042 g, 0,167 mmoles) y diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,334 mmoles) en un vial de 1,8 g (1 dram). Se agitó la

mezcla a temperatura normal durante la noche. Se purificó la mezcla bruta usando cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 20 x 20 cm, 1 mm) desarrollada en una cámara con metanol /diclorometano al 10% para proporcionar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (6 mg). MS m/z 526,1 (M, APCI+).

### 5 Ejemplo 60

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



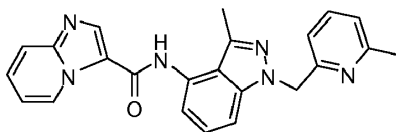
Etapa A: Preparación de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-dimetilaminoetanol (34,8 g, 39,0 mmoles) con sodio (2,7 g, 11,7 mmoles) en un tubo sellado y se agitó a temperatura normal hasta que fue homogéneo. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (5 g, 3,9 mmoles) y se calentó la reacción a 150°C y se agitó en tubo sellado durante 8 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal antes de concentración y trituración con diclorometano (50 ml) cuatro veces. Se concentraron los triturados concentrados y se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo (3,8 g).

Etapa B: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina (0,87 g, 4,8 mmoles) en etanol (15 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 23 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y se hizo hervir a reflujo la mezcla durante 10 horas. Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar un sólido beige (1,31 g). Se purificó el sólido usando una columna de sílice Biotage (25+) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo /hexanos al 50- 100% sobre 600 ml seguido por metanol/diclorometano al 10% para proporcionar 7-(2-(dimetilamino)etoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1,2 g).

Etapa C: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (59 mg, 0,24 mmoles) en tetrahidropirano (DriSolve; 1,2 ml) y se desgaseó antes de volver a cargar con nitrógeno. Se enfrió la disolución en un baño de agua de hielo durante 15 minutos antes de adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,25 ml, 1 M en tetrahidrofurano). Se agitó la reacción durante 10 minutos antes de adición gota a gota a una disolución de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (31 mg, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (DriSolve; 1,2 ml) enfriado en un baño de hielo-agua. Se agitó después la reacción mientras se estaba enfriando en el baño de hielo-agua durante 1,5 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con agua y se concentró. La purificación usando cromatografía de fase inversa, elución como un gradiente de 10% a 60% de ACN/agua, proporcionó 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (30 mg). MS m/z 484,1 (M+1, APCI+).

### Ejemplo 61

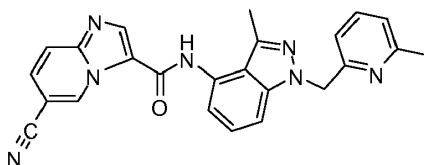
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se disolvió ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (62 mg, 0,38 mmoles) neto en cloruro de tionilo (112 ml, 1,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar y secar a alto vacío durante 16 horas. Se disolvió el sólido resultante en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (97 mg, 0,38 mmoles) y se agitó la reacción a 70 °C en un baño de arena durante 6 horas. Se concentró la mezcla y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio y concentrar. La Cromatografía de Capa Fina Preparativa (Sílice, 1 mm) del material bruto, eluyendo con MeOH/DCM al 10%, proporcionó N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (48 mg) en una banda con Rf = 0,6. MS m/z 397,3 (M+1, APCI+).

## Ejemplo 62

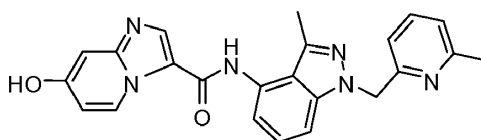
6-ciano-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Etapa A: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-amino-5-cianopiridina (15,5 g, 152 mmoles) en etanol (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 730 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 10 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (13,9 g).
- 10 Etapa B: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvió 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (13,9 g, 65 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (2,7 g, 65 mmoles) en tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 150 ml:300 ml:150 ml). Después de agitación durante 16 horas a temperatura normal, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (12,6 g).
- 15 Etapa C: Se disolvió 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (138 mg, 0,7 mmoles) en NMP anhidro (3,6 ml) y se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (115 ml, 0,7 mmoles). se agitó la mezcla a temperatura normal durante 30 minutos. Se añadió después 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (186 mg, 0,7 mmoles) en una porción y se calentó la reacción 80 °C en un baño de arena durante 6 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado hasta que se formó un precipitado y se dejó con agitación a temperatura normal durante una hora. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío durante 2 horas para proporcionar 6-ciano-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (140 mg). MS m/z 422,3 (M+1, APCI+).
- 20

## Ejemplo 63

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

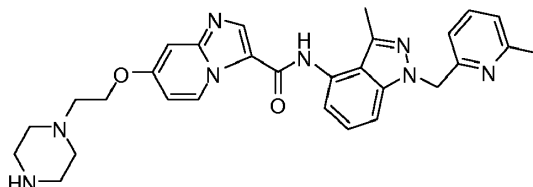


- 25 Etapa A: Preparación de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-aminopiridin-4-ol (3 g, 27 mmoles) en etanol (90 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 130 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y se hizo hervir a reflujo la mezcla durante 10 horas. Se concentró la reacción y se trituró con acetato de etilo antes de secar a alto vacío para proporcionar 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido beige (829 mg).
- 30 Etapa B: Preparación de 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,38 mmoles) en DMF (3 ml) y se trató con carbonato de potasio (79 mg, 0,57 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 30 minutos antes de añadir clorometil etil éter (40 mg, 0,42 mmoles) y calentar la mezcla a 60°C durante 1 hora. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía de fase inversa para proporcionar 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (11 mg).
- 35 Etapa C: Preparación de 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (22 mg, 0,09 mmoles) en tetrahidropirano (DriSolve; 0,5 ml) y se desgaseó antes de volver a cargar con gas nitrógeno. Se enfrió después la disolución en un baño de agua de hielo durante 15 minutos antes de adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,09 ml, 1 M en tetrahidrofurano). Se agitó la reacción durante 10 minutos antes de adición gota a gota a una disolución de 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (11 mg, 0,04 mmoles) en tetrahidrofurano (DriSolve; 0,2 ml) enfriado en un baño de hielo-agua. Se agitó después la reacción mientras se estaba enfriando en el baño de hielo-agua durante 1,5 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con agua y se concentró. Se purificó el material bruto resultante por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 70% de ACN/agua sobre 25 volúmenes de columna, para proporcionar 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11,2 mg).
- 40
- 45 Etapa D: Preparación de 7-hidroxi-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-

3-carboxamida (11,2 mg, 0,02 mmoles) en diclorometano (0,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se secó a alto vacío para proporcionar 7-hidroxi-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (8 mg). MS m/z 413,2 (M+1, APCI+).

## 5 Ejemplo 64

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



10 Etapa A: Preparación de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmoles), carbamato de terc-butilo (89 g, 760 mmoles), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (1,39 g, 1,52 mmoles), X-PHOS (1,48 g, 3,10 mmoles), carbonato de cesio (99 g, 588 mmoles) y tetrahidrofurano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Se hizo hervir a reflujo esta mezcla en nitrógeno durante 7 horas. Se añadió un equivalente adicional de carbonato de cesio para llevar la reacción a la terminación. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se filtró a través de Celite y se lavó el Celite con acetato de etilo. Se repartió el líquido filtrado entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (22,6 g).

20 Etapa B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: Se cargó un matraz con 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (3,5 g, 16,5 mmoles) y diclorometano (100 ml). Se enfrió la mezcla a 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (75 ml) abajo en el lado del matraz con agitación continuada. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla y se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó con sulfato de sodio antes de concentrar para proporcionar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1,76 g).

25 Etapa C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmoles) con etanol (40 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5 % en benceno; 178 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). Se calentó la mezcla a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido pardo. Se mezcló el sólido con acetato de etilo (300 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (75 ml) y se agitó para disolverlo. Se separaron las fases y se extrajo la disolución de bicarbonato además con acetato de etilo (75 ml). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Se disolvió el material bruto en acetato de etilo y se hizo pasar por una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13 g).

35 Etapa D: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (8 g; 44,4 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol (110 ml) y agua (55 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar tetrahidrofurano y etanol. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla acuosa para ajustar a pH 3. Se formó un precipitado blanco y se separó por filtración con secado a alto vacío durante la noche para proporcionar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6,3 g).

45 Etapa E: Preparación de 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,15 g, 0,84 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml) y se trató con trietilamina anhidra (0,3 ml, 2,11 mmoles) dejando con agitación hasta que la mezcla de reacción llegó a ser homogénea. Se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzilo (0,22 g, 0,89 mmoles) y se continuó con agitación de la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura normal. En 5 minutos, se formó el precipitado de anhídrido y se requirió agitación vigorosa. Se añadió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 35, Etapas A-D; 0,19 g, 0,75 mmoles) como una disolución 0,5 M en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. Se calentó la reacción en un baño de arena a 80 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura normal y los sólidos se retiraron por filtración. Se lavó la torta de masa filtrante con acetato de etilo y se concentró el líquido filtrado. Se diluyó el material resultante con bicarbonato de sodio saturado y se formó un precipitado pardo oscuro. Se aisló el precipitado por filtración para proporcionar 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido pardo (170 mg).

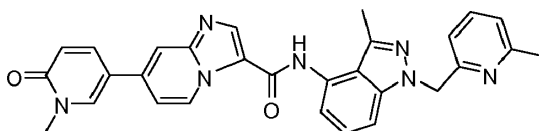


Etapa F: Preparación de 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un matraz con terc-butóxido de potasio sólido (0,07 g, 0,64 mmoles), 4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,17 g, 0,74 mmoles) y terc-butanol (0,6 ml). Se calentó la mezcla a 60°C durante 20 minutos antes de añadir N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,045 g, 0,105 mmoles) en una porción. Se calentó la mezcla en un baño de arena a 80 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con agua y se concentró antes de purificación mediante cromatografía de fase inversa en una columna Biotage 25 + C18, eluyendo con un gradiente de 0 - 65 % de acetonitrilo/agua sobre 12 volúmenes de columna, para proporcionar 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg) como un sólido beige. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 639,1 (M+).

Etapa G: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,04 g, 0,1 mmoles) en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno concentrado. Se agitó esta mezcla a temperatura normal durante 2 horas antes de concentrar y secar a alto vacío durante la noche para proporcionar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco (38 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 539,1 (M+).

#### Ejemplo 65

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

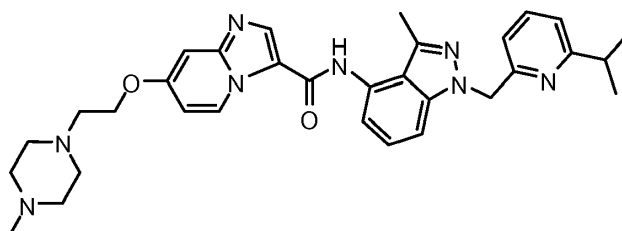


Etapa A: Preparación de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona: Se cargó un matraz con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,204 g, 16,56 mmoles), acetato de potasio (4,432 g, 45,15 mmoles), DPPF (0,2502 g, 0,4515 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(DPPF)\*dcm (0,3733 g, 0,4515 mmoles) y dioxano (37 ml). Se desgaseó la mezcla con nitrógeno doméstico y se calentó a una temperatura del baño de aceite de 80°C con agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura normal, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación usando cromatografía por desorción súbita eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona como un aceite incoloro que solidifica a sólido blanco ligeramente oscurecido a alto vacío (331 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 504,2 (M+).

Etapa B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,05 g, 0,12 mmoles) en dimetoxietano:dimetilformamida (1:1, 0,8 ml) en un vial de 3,5 g (2 dram) y se añadió 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,04 g, 0,17 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*dcm (0,005 g, 0,006 mmoles) y carbonato de sodio 2 M (0,17 ml, 0,34 mmoles). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de tapar el vial y calentar en un baño de arena a 90 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se formó un precipitado verdusco y se recogió. Se purificó el material bruto por cromatografía de capa fina preparatoria (sílice, 20 x 20 cm, 0,5 mm) desarrollada en una cámara con 10% de MeOH/DCM. La banda activa UV con R<sub>f</sub> = 0,1 se aisló y se lavó la sílice con 10% de MeOH/DCM. Se concentró el líquido filtrado para proporcionar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (31 mg).

#### Ejemplo 66

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



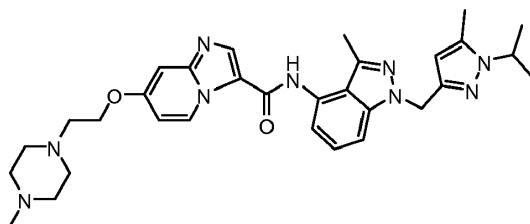
Etapa A: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (30 ml/5 ml). Se enfrió el matraz a 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Se cargó un segundo matraz con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,92 g, 21,1 mmoles), 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)-metil)-4-nitro-1H-indazol (1,98 g, 5,28 mmoles), diacetoxipaladio (0,0592 g, 0,264 mmoles), ácido metilborónico (0,948 g, 15,8 mmoles) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,270 g, 0,528 mmoles). Se evacuó el segundo matraz con vacío y se volvió a cargar con N<sub>2</sub> durante 3 veces. Después se añadió el dioxano desgaseado frío/H<sub>2</sub>O al segundo matraz, que se evacuó de nuevo con vacío y se volvió a cargar con argón 5 veces. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura normal, se filtró y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (200 ml). Se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: A una suspensión de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (1,51 g, 4,87 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O (40 ml/10 ml) se añadió hierro (5,43 g, 97,3 mmoles) y cloruro de amonio (0,260 g, 4,87 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante tres horas, después se enfrió a 60 °C y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se lavó la torta de masa filtrante con EtOH/Et<sub>3</sub>N (20:1, 200 ml) y MeOH/DCM (1:1, 100 ml). Se concentró el líquido filtrado y se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml). Se lavó el acetato de etilo con NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (57%).

Etapa C: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 138. MS (ES+APCI) m/z = 567,1 (M+H).

#### Ejemplo 67

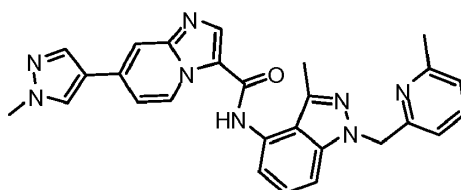
N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 66, reemplazando 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol en la Etapa B con 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol. MS (ES+APCI) m/z = 570,2 (M+H).

#### Ejemplo 68

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



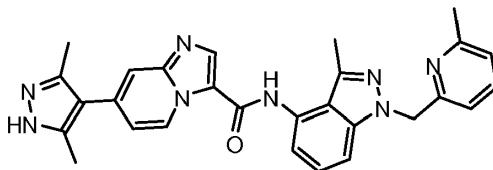
Etapa A: Preparación de 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (197,8 mg, 0,784 mmoles) en THF anhidro (3 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 1,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura normal. Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal durante 10 minutos, después se añadió gota a gota una disolución enfriada de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,784 mmoles) en THF anhidro (3 ml). Se retiró el baño frío y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura normal y se enfrió rápidamente con agua. Se extrajo la suspensión resultante con DCM. Se separaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 255,6 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

Etapa B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz seco provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,4 mg, 0,069 mmoles), 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Etapas A-B; 30 mg, 0,063

- 5 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,7 mg, 0,003 mmoles) y carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmoles). Se añadió al matraz una mezcla de agua:DMF:CH<sub>3</sub>CN (1:1:4,5; 0,16:0,16:1,0 ml) y se desgaseó la mezcla de reacción en nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua. Se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 12,7 mg de producto como un sólido amarillo. MS (ES+APCI) m/z = 477 (M+H) detectado.

## Ejemplo 69

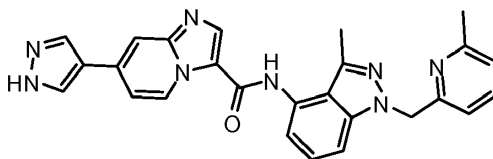
- 10 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 Preparada según el procedimiento del Ejemplo 68, usando 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ) 9,55 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,52 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 6H).

## Ejemplo 70

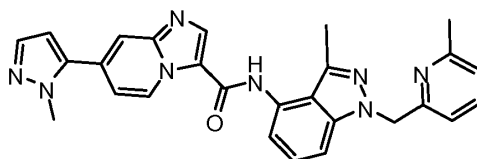
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 20 Preparada según el procedimiento del Ejemplo 68 usando 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES+APCI) m/z = 463 (M+H) detectado.

## Ejemplo 71

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



- 25 Etapa A: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz provisto de condensador a reflujo y un tubo de nitrógeno con 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 89, Etapas A-B; 100 mg, 0,254 mmoles), trio-tolilfosfina (15,4 mg, 0,051 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmoles). Se purgó el matraz con nitrógeno y se añadió DMF anhidro (30 ml) y tetrametilestannano (0,04 ml, 0,28 mmoles), seguido por trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmoles). Se desgaseó el matraz en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura normal, se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 2% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 56,8 mg de producto deseado como un sólido amarillo.

- 35 Etapa B: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se trató una suspensión de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (54 mg, 0,19 mmoles) en EtOH absoluto (1,5 ml) a temperatura normal con dihidroxipaladio (27 mg, 0,019 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, después se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para proporcionar 36 mg del producto deseado como un aceite amarillo claro.

- 40 Etapa C: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxato de metilo: Se cargó un matraz de 50 ml provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno con ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1,00 g, 4,15

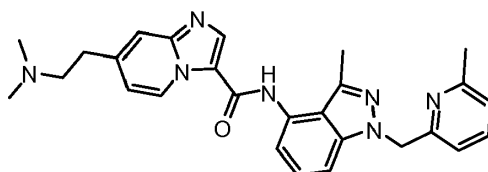
mnoles), DCM (20 ml), cloruro de oxalilo (0,72 ml, 1,46 mmoles) y se enfrió a en un baño de hielo-agua. Se añadieron cuatro gotas de DMF a la reacción y se agitó el matraz a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad, se enfrió en un baño de agua de hielo y se añadieron 30 ml de MeOH en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante la noche, se concentró a sequedad y se volvió a suspender en disolución acuosa, saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la suspensión con DCM y EtOAc, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,918 g) como un sólido de color café claro.

Etapa D: Preparación de 7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo: Se cargó un matraz seco provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno con 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,784 mmoles), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (180 mg, 0,869 mmoles) y aducto de diclorometano y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (64 mg, 0,078 mmoles). Se añadieron al matraz 3 ml de 1,2-dimetoxietano que contenían etanol absoluto al 1%, seguido por adición de trietilamina (0,22 ml, 1,57 mmoles). Se desgaseó el matraz en nitrógeno y se calentó a 85°C durante 10 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura normal y después se diluyó con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 4% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 47,4 mg de producto deseado, puro, como un sólido amarillo pálido.

Etapa E: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (46,7 mg, 0,185 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió en una atmósfera de nitrógeno a temperatura normal bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 0,38 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal durante 10 minutos, después se añadió gota a gota a una disolución enfriada (baño de hielo-agua) de 7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (47,4 mg, 0,185 mmoles) en THF anhidro (2 ml). Se retiró el baño frío y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura normal y se enfrió rápidamente con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto seco. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 45,7 mg de producto deseado, puro, como un sólido amarillo-pardo. MS (ES+APCI) m/z = 477 (M+H) detectado.

#### Ejemplo 72

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



Etapa A: Preparación de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se cargó un matraz con 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Etapas A-B; 100 mg, 0,21 mmoles), tri-O-tolilfosfina (12,8 mg, 0,042 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (19,3 mg, 0,021 mmoles). Al matraz se añadió DMF (3 ml), seguido por (Z)-tributil(2-etoxivinil)estannano (114 mg, 0,316 mmoles) y trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmoles). Se desgaseó la mezcla de reacción en nitrógeno y se agitó a 100°C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el producto bruto a cromatografía sobre capa fina preparativa con 5% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 82,8 mg de producto como un sólido amarillo.

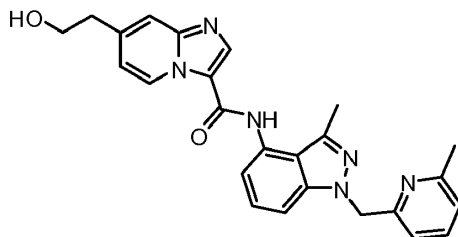
Etapa B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una disolución de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (82,8 mg, 0,177 mmoles) en dioxano/agua 1:1 (2 ml) con 45 equivalentes de ácido clorhídrico 4,0 M en disolución de dioxano a temperatura normal. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante 1,5 horas, se enfrió rápidamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con un MeOH al 10% en disolución de DCM como eluyente para proporcionar 37 mg del producto deseado impuro como un sólido amarillo. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una disolución de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (33 mg, 0,068 mmoles) y dimetilamina (0,34 ml, 0,68 mmoles) en 1,4 ml de una mezcla de MeOH/EtOH 1:1 a temperatura normal con triacetoxiborohidruro de sodio en el exceso (10 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura normal. Se añadieron otros 10

equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio y se continuó con agitación durante unas horas más. Se enfrió rápidamente la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado en exceso y se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con una mezcla de MeOH al 8%-NH<sub>3</sub> 7 N al 2%/MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 6,6 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 468 (M+H) detectado.

## Ejemplo 73

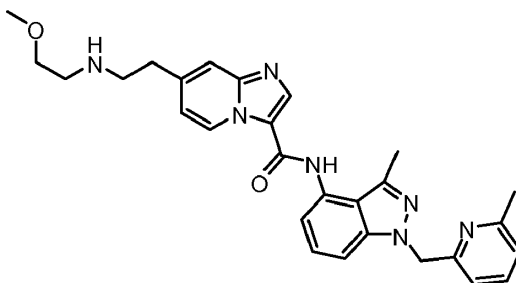
7-(2-hidroxiethyl)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una disolución de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0,011 mmoles) en 0,5 ml EtOH absoluto a temperatura normal con 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura normal, después de lo cual se añadieron otros 10 equivalentes de agente reductor. Se continuó con agitación hasta que se consumió el material de partida. Se enfrió rápidamente la reacción con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en exceso y se extrajo con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el producto bruto a cromatografía sobre capa fina preparativa con 5% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 3,7 mg de producto como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H) detectado.

## Ejemplo 74

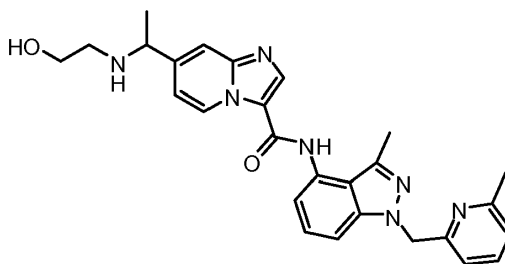
7-(2-(2-metoxietilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 72 a partir de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-metoxietanamina. MS (ES+APCI) m/z = 498 (M+H) detectado.

## Ejemplo 75

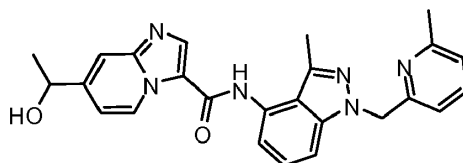
7-(1-(2-hidroxiethylamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada a partir de 7-acetil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 79) y etanolamina siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 72, Etapa C. MS (ES+APCI) m/z = 484 (M+H) detectado.

## Ejemplo 76

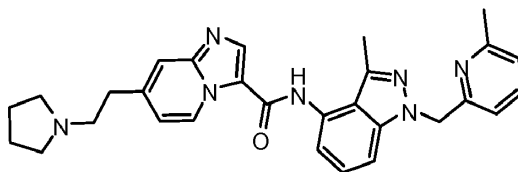
7-(1-hidroxiethyl)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Aislada como subproducto de la preparación del Ejemplo 75. MS (ES+APCI)  $m/z = 441$  (M+H) detectado.

## 5 Ejemplo 77

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

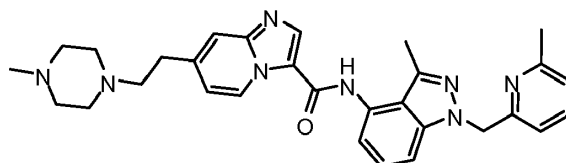


Preparada según el procedimiento del Ejemplo 72 a partir de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 72, Etapas A-B) y pirrolidina. MS (ES+APCI)  $m/z = 494$  (M+H) detectado.

10

## Ejemplo 78

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

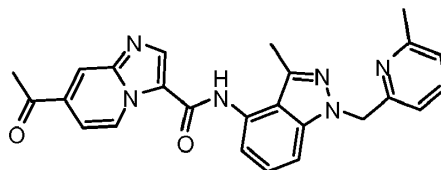


Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 72 a partir de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 1-metilpiperazina. MS (ES+APCI)  $m/z = 523$  (M+H) detectado.

15

## Ejemplo 79

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



20 Etapa A: Preparación de 7-(1-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se cargó un matraz provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno con 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Etapas A-B; 74,8 mg, 0,157 mmoles), tri-O-tolilfosfina (9,6 mg, 0,031 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14,4 mg, 0,015 mmoles). Se añadió al matraz DMF anhidro (2 ml), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,07 ml, 0,22 mmoles) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmoles) y se desgaseó la mezcla de reacción en nitrógeno y se agitó a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua en exceso y se extrajo con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH/DCM como eluyente) para proporcionar 56,4 mg de producto deseado como un sólido amarillo.

25

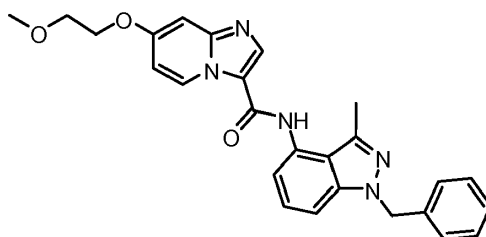
30 Etapa B: Preparación 7-acetil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una disolución de 7-(1-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (56,4 mg, 0,121 mmoles) en DCM (1 ml) a temperatura normal con una disolución 4,0 M de HCl en dioxano (10 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante

0,5 horas, después se enfrió rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso, saturado. Se extrajo la suspensión resultante con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH/DCM como eluyente) para proporcionar 24 mg de producto deseado como un sólido. MS (ES+APCI) m/z = 439 (M+H) detectado.

5

## Ejemplo 80

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



Etapa A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el método del Ejemplo 89.

10 Etapa B: Preparación de 3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se añadió una disolución de dimetil cinc (1,73 ml, 3,46 mmoles) gota a gota a una mezcla de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,500 g, 1,73 mmoles) y (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno) dicloropaladio (0,427 g, 0,519 mmoles) en dioxano (0,2 M, 9 ml) en argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento, se añadió MeOH (<1 ml), seguido por HCl 2 N (1 ml) y DCM (5 ml). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados (papel de filtro tratado con sílice de separador de fase), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (1-10% de EtOAc en DCM para proporcionar 3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,082 g, rendimiento del 27%) como un residuo pardo.

15

20 Etapa C: Preparación de 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de 3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,100 g, 0,564 mmoles) en acetona (0,4 M, 1,4 ml) enfriada a 0°C se añadió hidróxido de potasio (0,0475 g, 0,847 mmoles). Después de 15 minutos a 0°C, se añadió (bromometil)benceno (0,0737 ml, 0,621 mmoles). Se dejó la mezcla con agitación a temperatura normal durante la noche y después se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,052 g, rendimiento del 34%) como una goma amarilla.

20

25 Etapa D: Preparación de 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,052 g, 0,19 mmoles), cloruro de amonio (0,0052 g, 0,097 mmoles) en EtOH/agua 4:1 (5 ml) con hierro (0,11 g, 1,9 mmoles) y se hizo hervir a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se agitó el residuo en EtOAc/agua, se filtró a través de papel GF/F y se concentró para proporcionar 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina (0,46 g, rendimiento del 82%) como una goma amarilla.

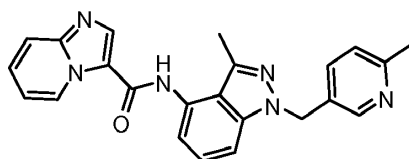
25

30 Etapa E: Preparación de N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se añadió a una mezcla de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,035 g, 0,148 mmoles) en diclorometano (10 ml) cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 0,081 ml, 0,163 mmoles) con una cantidad catalítica (gota) de DMF. Después de agitación a temperatura normal durante 30 minutos, se añadió 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina (0,0387 g, 0,163 mmoles) (como una disolución en 1 ml de cloruro de metileno), seguido por diisopropiletamina (0,0310 ml, 0,178 mmoles). Se agitó la mezcla durante la noche y después se repartió entre agua y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (papel de filtro tratado con sílice de separador de fases), se evaporó a vacío y se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,022 g, rendimiento del 33%) como un sólido blanco, 22 mg. MS (APCI) m/z = 456 (M+H).

35

## Ejemplo 81

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



Etapa A: Preparación de (6-metilpiridin-3-il)metanol: Se trató una disolución de 6-metilnicotinato de metilo (16,3 g, 108 mmoles) en MeOH (150 ml) con borohidruro de sodio (12,2 g, 323 mmoles) a temperatura normal en porciones. Se enfrió rápidamente la mezcla con agua (100 ml) y se concentró. Se diluyó esta mezcla con agua (300 ml) y se

extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (papel de filtro tratado con silicona de separador de fase) y se concentró para proporcionar (6-metilpiridin-3-il)metanol (8,5 g, rendimiento del 64%) como un aceite amarillo claro.

5 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 5-(clorometil)-2-metilpiridina: Se disolvió (6-metilpiridin-3-il)metanol (8,54 g, 69,34 mmoles) en tolueno (0,5 M, 125 ml). Se añadió cloruro de tionilo (10,12 ml, 138,7 mmoles) gota a gota, durante lo cual empezó a precipitar un sólido blanco de la disolución. Se calentó la mezcla a 65°C y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se agitó en éter y se recogió por filtración para proporcionar hidrocloreto de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (11,3 g, rendimiento del 92%) como un sólido beige.

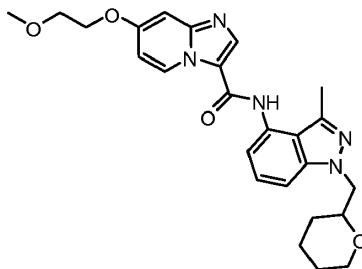
10 Etapa C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el método del Ejemplo 80, reemplazando (bromometil)benzeno con hidrocloreto de 5-(clorometil)-2-metilpiridina.

Etapa D: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol con 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

15 Etapa E: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (8 mg, rendimiento del 11%). MS (APCI) m/z = 397 (M+H).

#### Ejemplo 82

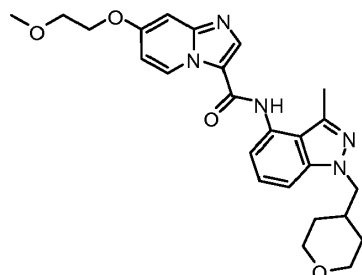
7-(2-metoxietoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1 H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 464 (M+H).

#### Ejemplo 83

7-(2-metoxietoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

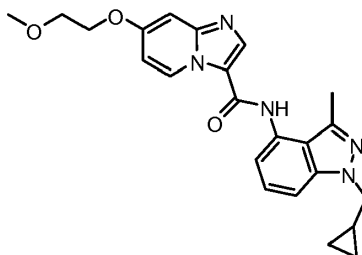


25 Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1 H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((tetrahydro-2H-pirano-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 464 (M+H).



## Ejemplo 84

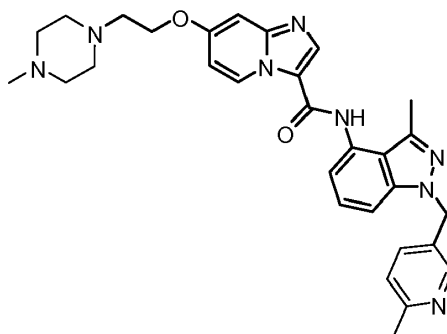
N-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 420$  (M+H).

## Ejemplo 85

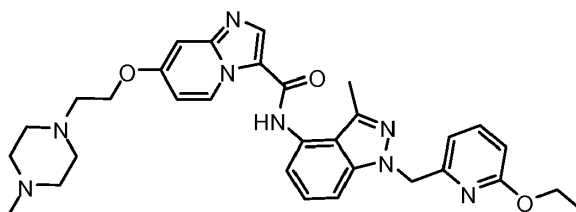
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el método del Ejemplo 80, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina y 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 539$  (M+H).

## Ejemplo 86

15 N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Etapa A: Preparación de 6-etoxipicolinato de etilo: Se añadió yodoetano (6,90 ml, 86,3 mmoles) a una suspensión de ácido 6-hidroxipicolínico (3,0 g, 21,6 mmoles) y carbonato de plata (11,9 g, 43,1 mmoles) en cloroformo (0,1 M, 200 ml). Se dejó con agitación la mezcla a temperatura normal durante 18 horas. Se retiró el material insoluble por filtración y se lavó el sólido con cloroformo. Se concentró el líquido filtrado para proporcionar 6-etoxipicolinato de etilo (4,14 g, rendimiento del 98%) como un sólido rojizo.

25 Etapa B: Preparación de (6-etoxipiridin-2-il)metanol: Se añadió borohidruro de sodio (16,0 g, 424 mmoles) en porciones durante 35 minutos a 6-etoxipicolinato de etilo (4,14 g, 21,2 mmoles) en EtOH (0,2 M, 200 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal durante dos días. Se concentró la mezcla y se distribuyó el residuo entre agua y DCM. Se secó la capa orgánica (papel de filtro tratado con silicona de separador de fases) y se concentró para proporcionar (6-etoxipiridin-2-il)metanol (3,05 g, rendimiento del 94%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina: Se disolvió (6-etoxipiridin-2-il)metanol (3,00 g, 19,6 mmoles) en tolueno (0,5 M, 40 ml). Se añadió cloruro de tionilo (2,86 ml, 39,2 mmoles) gota a gota, durante lo cual empezó a precipitar un sólido blanco de la disolución. Se calentó la mezcla a 65°C y se agitó durante 1 hora. Se

concentró la mezcla y se agitó el residuo con éter y se recogió por filtración para proporcionar hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina (1,2 g, rendimiento del 29%).

Etapa D: Preparación de 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (1,5 g, 6,20 mmoles) en DMF (0,5 M, 12 ml) se añadió carbonato de potasio (1,71 g, 12,4 mmoles) a temperatura normal. Después de 15 minutos, se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina (1,29 g, 6,20 mmoles). Se dejó con agitación la mezcla a temperatura normal durante 18 horas. Se concentró la mezcla y se diluyó con hielo-agua (300 ml). Se recogieron los sólidos precipitados por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1,21 g, rendimiento del 52 %).

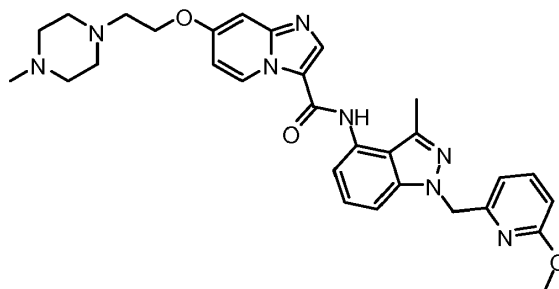
Etapa E: Preparación de 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se trató una disolución de 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (0,500 g, 1,33 mmoles) en dioxano (0,2 M, 7 ml) con carbonato de potasio (0,916 g, 6,63 mmoles), ácido metilborónico (0,793 g, 13,3 mmoles), agua (0,239 ml, 13,3 mmoles), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0766 g, 0,0663 mmoles) a temperatura normal, purgando en argón. Se hizo hervir la mezcla a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura normal, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró y se purificó sobre sílice (10-75% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,118 g, rendimiento del 28%).

Etapa F: Preparación de 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0,118 g, 0,378 mmoles), cloruro de amonio (0,0101 g, 0,189 mmoles) en EtOH/agua 4:1 (2 ml) con hierro (0,211 g, 3,78 mmoles) y se hizo hervir a reflujo durante 2 horas. Se retiró el disolvente y se tomó el residuo en EtOAc-agua y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. Se separó la fase orgánica, se secó (papel de filtro tratado con sílice de separador de fases) y se concentró para proporcionar 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (0,076 g, rendimiento del 71%) como una goma amarilla.

Etapa G: Preparación de N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 85, reemplazando 3-metil-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina con 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 569 (M+H).

#### Ejemplo 87

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



Etapa A: Preparación de (6-metoxipiridin-2-il)metanol: Se trató una disolución fría de ácido 6-metoxipicolínico (1,8 g, 11,8 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 M, 40 ml) con hidruro de litio y aluminio (11,8 ml, 11,8 mmoles) a 0 °C. Se agitó esta mezcla a 0°C durante 30 minutos, se vertió en un vaso de precipitados que contenía sal de Rochelle saturada acuosa y se agitó a temperatura normal continuada durante 1 hora. Se extrajo el producto de EtOAc, se secó en papel (papel de filtro tratado con sílice de separador de fase), se concentró (1,13 g, rendimiento del 69%) como un aceite claro.

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metoxipiridina: Preparada según el Ejemplo 86, Etapa C, reemplazando (6-etoxipiridin-2-il)metanol con (6-metoxipiridin-2-il)metanol.

Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el Ejemplo 86, Etapa D, reemplazando hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina con hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metoxipiridina.

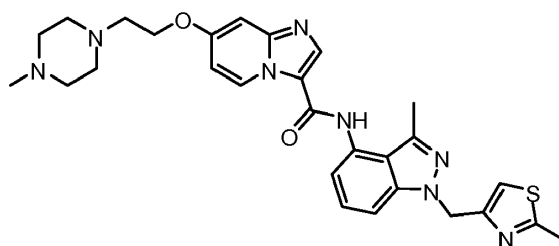
Etapa D: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado según el Ejemplo 86, Etapa E, reemplazando 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol con 3-bromo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

Etapa E: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparada según el Ejemplo 86, Etapa F, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol con 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol.

5 Etapa F: Preparación de N-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 86, Etapa G, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina con 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 555 (M+H).

Ejemplo 88

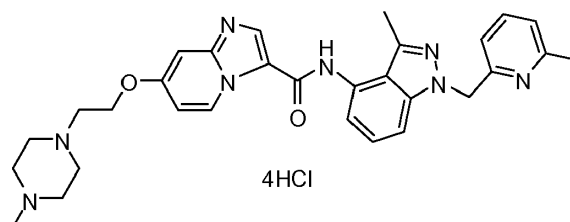
10 N-(3-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 86, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina en la Etapa F con 3-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 545 (M+H).

Ejemplo 89

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



20 Etapa A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol: Se enfrió una disolución de 4-nitro-1H-indazol (50,0 g; 306 mmoles) en DMF (600 ml) a 5°C en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Se añadió hidróxido de potasio en polvo (68,8 g; 1.226 mmoles). Se añadió una disolución de yodo (156 g; 613 mmoles) en DMF (200 ml) lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C. Se agitó la mezcla a 25°C durante 24 horas. Se añadió yodo adicional (39,0 g; 153,2 mmoles) e hidróxido de potasio (17,2 g; 306,5 mmoles). Se agitó la mezcla a 25°C durante unas 12 horas adicionales. Se añadió la mezcla de reacción a una disolución acuosa de bisulfito de sodio (disolución al 10%; 3.300 ml) con agitación. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua. Se secó el material en una estufa de vacío a 40 °C. Se disolvió el material en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1,5 l) y se filtró a través de Celite® para retirar impurezas inorgánicas. La concentración de la disolución a vacío proporcionó 3-yodo-4-nitro-1H-indazol como un sólido amarillo (75 g).

30 Etapa B: Preparación de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (172 mg, 0,596 mmoles) en DMF seco (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0,656 mmoles) y carbonato de potasio (165 mg, 1,19 mmoles) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material resultante usando cromatografía preparativa sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para proporcionar 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (213 mg).

40 Etapa C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz seco provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno con 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (100 mg, 0,254 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (15,4 mg, 0,051 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmoles). Se purgó el matraz con nitrógeno y se añadió DMF anhidro (30 ml) y tetrametilestannano (0,04 ml, 0,28 mmoles), seguido por trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmoles). Se desgaseó el matraz en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura normal, se diluyó con agua y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se

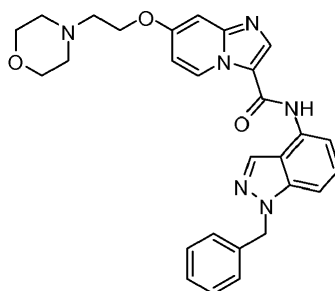
concentró a presión reducida. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 2% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 56,8 mg de producto deseado como un sólido amarillo.

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

Etapa E: Preparación de tetrahidrocloruro de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución enfriada (0 °C) de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (1,67 g; 6,62 mmoles) en THF anhidro (10 ml) en nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (6,50 ml; disolución 1,0 M en THF; 6,50 mmoles) gota a gota durante 3 minutos con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo/agua durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 1,00 g; 3,01 mmoles) en THF anhidro (10 ml) gota a gota mediante jeringa durante 8 minutos y se enjuagó la jeringa con THF (1 ml). Se agitó la mezcla en un baño de hielo /agua durante 30 minutos. Se enfrió rápidamente la mezcla con agua (50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (150 ml). Se añadió disolución de salmuera a la fase acuosa (150 ml) que se extrajo después además con DCM (100 ml). Después se ajustó el pH de la fase acuosa a pH 10-11 con disolución de NaOH 2 N. Se extrajo después además la capa acuosa con DCM (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml). Se extrajo de nuevo la disolución de salmuera con DCM (25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio (50 g), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio 7 N en metanol/Metanol/DCM (20/80/900) para proporcionar un sólido amarillo que se trituró con éter (2 x 25 ml). Después se precipitó el material de un volumen mínimo de DCM (enfriamiento a 4°C para precipitar) para proporcionar un sólido amarillo pálido que se secó a vacío a 38°C durante 16 horas). Se disolvió este material (1,05 g) en metanol y se añadió un exceso de HCl (2 M en éter). Se retiró el disolvente a vacío y se secó a alto vacío durante 16 horas para proporcionar tetrahidrocloruro de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco ligeramente oscurecido (1,20 g). RMN de <sup>1</sup>H CD<sub>3</sub>OD δ 9,61 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,81 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,81 (s a, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

#### Ejemplo 90

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-morfolinoetanol (2,21 g, 16,8 mmoles) con sodio (0,407 g, 17,7 mmoles) hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (1,14 g, 8,86 mmoles) y se calentó la mezcla con agitación magnética a 145°C en un tubo sellado durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se concentraron los extractos orgánicos combinados para proporcionar un aceite viscoso que se sometió a la purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 1,37 g del producto deseado como un sólido de fusión baja.

Etapa B: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1,37 g, 6,14 mmoles) en etanol (20 ml) y se trató con 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (disolución al 5% en benceno, 30 ml). Se hizo hervir la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar un sólido beige (1,31 g), que se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 50% de EtOAc/hexanos a 100% de EtOAc, seguido por 10% de MeOH/DCM para proporcionar 1,0 g del producto deseado como un sólido blanco.

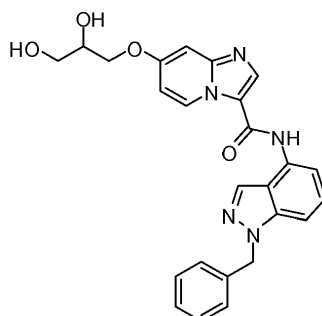
Etapa C: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo-4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1,0 g, 3,13 mmoles) en una mezcla de THF/agua 4:1 (a una

concentración 0,5 M). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (75 mg, 3,13 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura normal, seguido por calentamiento a 65°C durante ocho horas. Se añadieron unos 0,1 equivalentes adicionales de hidróxido de litio monohidratado y se continuó con calentamiento a 65°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con THF, se filtró, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el producto bruto (0,979 g) como un sólido suelto, amarillo pálido.

Etapa D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (42 mg, 0,142 mmoles) en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes) y una gota de DMF. Se agitó la mezcla hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. Después se añadió a la mezcla de reacción 1-bencil-1H-indazol-4-amina (31,6 mg, 0,142 mmoles) y base de Hunig (1,2 equivalentes). Se agitó la reacción a temperatura normal durante dos horas y después se concentró. Se trituró el residuo con dietil éter seguido por purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 8,6 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 497 (M+H) detectado.

Ejemplo 91

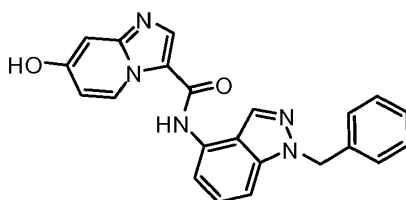
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una disolución de DCM de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 58, Etapas A-C; 109,7 mg, 0,375 mmoles) a temperatura normal con cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes) y una gota de DMF. Después de que cesara el desprendimiento de gases, se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (83,8 mg, 0,375 mmoles) y base de Hunig (1,2 equivalentes) y se continuó con agitación durante la noche. Se concentró la mezcla resultante y se trituró con dietil éter, seguido por purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 25,2 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 458 (M+H) detectado.

Ejemplo 92

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



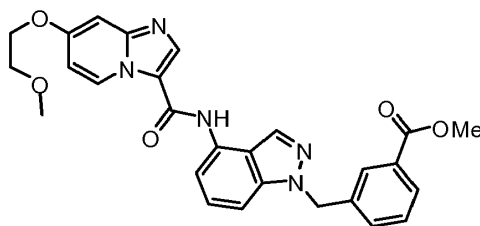
Etapa A: Preparación de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A una disolución fría (0 °C) de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (16,4 g, 86,3 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (43,5 mmoles) y etanol (50 ml) se añadió 2-aminopiridin-4-ol (3 g, 27 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a temperatura normal y se hizo hervir a reflujo durante 10 horas. Se concentró la reacción y se suspendió en EtOAc. Se aislaron los sólidos para proporcionar 829 mg de producto puro. Se concentró el sobrenadante y se sometió a cromatografía sobre sílice con 30% de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar un segundo lote de producto deseado (5,8 g, 80 % de pureza) como un aceite viscoso, pardo.

Etapa B: Preparación de ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se trató una disolución de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato (414 mg, 2,01 mmoles) en una mezcla de THF/etanol/agua 2:1:1 (36 ml) a temperatura normal con hidróxido de litio monohidratado (2,1 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante la noche. A la reacción se añadieron después otros 2,1 equivalentes de hidróxido de litio monohidratado y se continuó con agitación durante 72 horas. Después de eliminar los volátiles, se diluyó la mezcla con agua, se enfrió en un baño de hielo y se ajustó el pH a 4 con ácido clorhídrico acuoso 6 N. Se aisló el precipitado blanco resultante y se secó para proporcionar el producto deseado (358 mg).

Etapa C: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó una suspensión de EDCI (192 mg, 0,679 mmoles), 2,4,6-trimetilpiridina (224 mg, 1,85 mmoles) y ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (110 mg, 0,617 mmoles) en DMF (2 ml) a temperatura normal durante dos horas. Se añadió una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (138 mg, 0,617 mmoles) en DMF (2 ml) y se sometió a ultrasonidos la mezcla resultante durante 5 minutos. Se agitó la mezcla heterogénea a temperatura normal durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M, seguido por salmuera. Se concentró la capa orgánica y se sometió a cromatografía sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 1,5 mg de producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 384 (M+H) detectado.

#### 10 Ejemplo 93

3-((4-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo



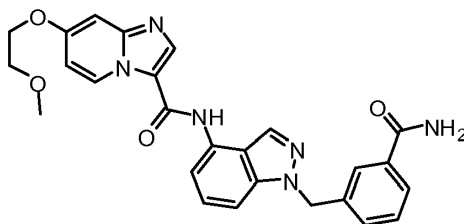
15 Etapa A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: A una suspensión de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (1,0 g, 3,46 mmoles) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (1,59 g, 6,92 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (12 ml) se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,697 ml, 3,46 mmoles) gota a gota y se dejó la mezcla con agitación durante la noche a temperatura normal. Después se concentró la mezcla y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado, (40 ml) y EtOAc (70 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 1,04 g (68%) del producto como un sólido amarillo/naranja.

20 Etapa B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se enfrió una suspensión de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1,00 g, 2,29 mmoles) y MeOH (45 ml) a 0°C. Se añadió polvo de cinc (0,748 g, 11,4 mmoles) seguido por NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (23 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, después se calentó a temperatura normal y se agitó durante unas 3 horas adicionales. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Al líquido filtrado se añadió NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado, y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Se extrajo la mezcla concentrada con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado, y salmuera, se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,398 g (61%) del compuesto del título como una espuma naranja pegajosa.

30 Etapa C: Preparación de 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: A un vial se añadió ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,260 g, 1,05 mmoles) y NMP (3,5 ml). Se añadió trietilamina (0,243 ml, 1,74 mmoles) y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,153 ml, 0,975 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 0,5 horas. Se añadió 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (0,196 g, 0,697 mmoles) como una disolución de NMP (1,2 ml) y se selló la mezcla de reacción en el vial y se calentó a 80°C con agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc (20 ml) y después se filtró para retirar sólidos blancos. Se lavaron los sólidos con EtOAc y se concentró el líquido filtrado a vacío hasta que sólo quedó DMA. La disolución concentrada diluida con agua/NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (25 ml, 1:1) formando un precipitado. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó el sólido con agua, Et<sub>2</sub>O y hexanos, después se secó a vacío a 40°C durante 4 horas para proporcionar 0,279 g (74%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 500 (M+H).

#### 35 Ejemplo 94

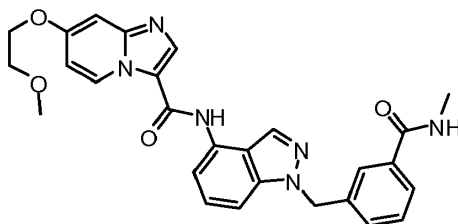
N-(1-(3-carbamoylbencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A un vial se añadió ácido 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoico (0,020 g, 0,0412 mmoles), HOBT (0,00612 g, 0,0453 mmoles) y EDCI (0,00869 g, 0,0453 mmoles) seguido por THF (0,500 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,00789 ml, 0,0453 mmoles) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió carbonato de amonio (0,0119 g, 0,124 mmoles) en una porción y se agitó la mezcla vigorosamente durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se aisló el precipitado resultante por filtración a vacío y se lavó con agua. Se aisló el sólido y se suspendió en Et<sub>2</sub>O y se filtró y se lavó el sólido con Et<sub>2</sub>O y hexanos, después se secó a vacío (0,025 g). Se purificó el sólido bruto por TLC preparativa (10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que proporcionó 0,003 g (15%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 485 (M+H).

Ejemplo 95

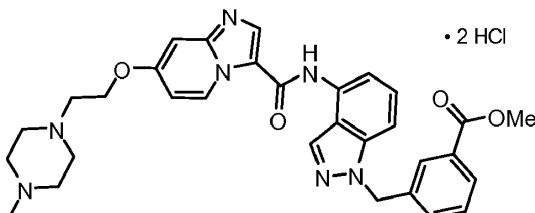
10 7-(2-Metoxietoxi)-N-(1-(3-(metilcarbamoil)encil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A un vial se añadió 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo 93; 0,026 g, 0,0521 mmoles) seguido por metilamina (0,972 ml, 7,81 mmoles, 33% en EtOH) y se selló la mezcla y se calentó a 50°C con agitación durante 8 horas. Se añadió metilamina adicional (0,972 ml, 7,81 mmoles) y se agitó la mezcla a 50°C durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura normal y se purificó directamente por TLC preparativa (10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), que proporciona 0,014 g (54%) del producto como un polvo de color café claro. MS (ES+APCI) m/z = 499 (M+H).

Ejemplo 96

20 Dihidrocloruro de 3-((4-(7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo



Etapa A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: A una suspensión de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (1,0 g, 3,46 mmoles) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (1,59 g, 6,92 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (12 ml) se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,697 ml, 3,46 mmoles) gota a gota y se dejó la mezcla con agitación durante la noche a temperatura normal. Se concentró la mezcla y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (40 ml) y EtOAc (70 ml). Se mezclaron las capas y se separaron y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 1,04 g (68%) del producto como un sólido amarillo/naranja.

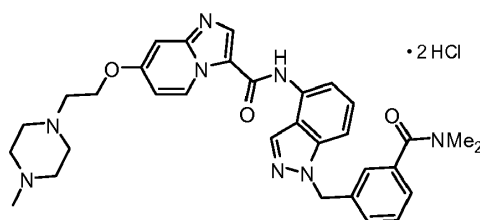
Etapa B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se enfrió una suspensión de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1,00 g, 2,29 mmoles) y MeOH (45 ml) a 0°C. Se añadió polvo de cinc (0,748 g, 11,4 mmoles) seguido por NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (23 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, después se calentó a temperatura normal con agitación durante unas 3 horas adicionales. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Se añadió al líquido filtrado NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado seguido por salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,398 g (61%) del compuesto del título como una espuma naranja pegajosa.

Etapa C: Dihidrocloruro de 3-((4-(7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se calentó la mezcla de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,09578 g, 0,2933 mmoles) y NMP (1,5 ml) para proporcionar una disolución homogénea y se enfrió después a temperatura normal. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,04277 ml, 0,2737 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 0,5 horas. Se añadió 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (0,055 g, 0,1955 mmoles) como una disolución de NMP (1,5 ml) y se calentó la mezcla a 80°C y se agitó

durante 4 horas. Se disolvió la mezcla en MeOH y se concentró. Se disolvió el residuo en NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y EtOAc y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> añadiendo 1% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH) para proporcionar 3-((4-(7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo como la base libre. Se disolvió este material en MeOH (3,0 ml) y se añadió CHCl<sub>3</sub> (1,0 ml) y HCl (1,955 ml, 3,910 mmol, Et<sub>2</sub>O 2,0 M) y se agitó la mezcla durante 2 horas y después se concentró. Se lavó el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O y después con hexanos y se secó a vacío para proporcionar 0,085 g (64%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 568 (M+H-2HCl).

Ejemplo 97

10 Dihidrocloruro de N-(1-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 Etapa A: Preparación de 3-(clorometil)-N,N-dimetilbenzamida: Se enfrió una disolución de dimetilamina (2,91 ml, 5,82 mmoles, THF 2,0 M), NEt<sub>3</sub> (0,885 ml, 6,35 mmoles) y 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Se añadió cloruro de 3-(clorometil)benzoilo (1,0 g, 5,29 mmoles) como una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se agitó la disolución a 0°C durante 2 horas y después a temperatura normal durante 2 horas. Se lavó la reacción con HCl 1 N seguido por salmuera y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (EtOAc) para proporcionar 0,745 g (71%) del producto como aceite incoloro.

20 Etapa B: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida: A un matraz se añadió 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,500 g, 1,73 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (6 ml) seguido por 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,523 ml, 2,59 mmoles). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y después se añadió 3-(clorometil)-N,N-dimetilbenzamida (0,479 g, 2,42 mmoles) como una disolución de CH<sub>3</sub>CN (4 ml). Se agitó la reacción a temperatura normal durante 5 horas. Se concentró la mezcla y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se mezclaron las capas y se separaron y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto cromatografía de columna (EtOAc) para proporcionar 0,567 g (72 %) del producto deseado como una espuma naranja.

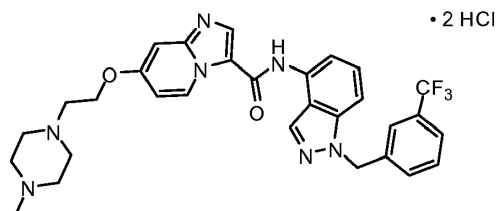
30 Etapa C: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida: Se enfrió una disolución de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida (0,400 g, 0,888 mmoles) y MeOH (8,8 ml) a 0°C. Se añadió polvo de zinc (0,290 g, 4,44 mmoles) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 minutos, seguido por adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (9 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 minutos a 0°C y después se calentó a temperatura normal y se agitó durante 1 hora adicional. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Se añadió al líquido filtrado NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (2 a 20% de IPA/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar 0,160 g (61%) del compuesto del título como un sólido amarillo/naranja.

40 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se enfrió una disolución de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida (0,15 g, 0,51 mmoles) y THF (1,0 ml) a -5°C en un baño de hielo/salmuera, después se añadió LHMDS (0,48 ml, 0,48 mmoles, THF 1,0 M) gota a gota y se agitó la mezcla durante 10 minutos, durante los cuales se formó una emulsión oscura. Se añadió 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,080 g, 0,24 mmoles) gota a gota como una disolución de THF (1,0 ml). Se agitó la reacción a -5 a 0°C durante 1 hora, después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se suspendió el residuo bruto en Et<sub>2</sub>O con agitación vigorosa y después se filtró a través de un filtro de nailon que proporciona producto bruto con pureza >90% (0,083 g). Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (5 a 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> usando 5% de NH<sub>4</sub>OH/MeOH). Se concentraron las fracciones y se disolvió el producto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después se filtró. Se concentró el líquido filtrado para proporcionar N-(1-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido naranja pálido (0,060 g). Se disolvió este producto en MeOH (2,4 ml) y después se añadió HCl (2,41 ml, 4,81 mmoles, Et<sub>2</sub>O 2,0 M). Se agitó la mezcla durante 2 horas y después se concentró. Se lavó el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O y hexanos y se secó a vacío para proporcionar 0,050 g (31%) del producto del título como un polvo pardo pálido. MS (ES+APCI) m/z = 581 (M+H-2HCl).



## Ejemplo 98

Dihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



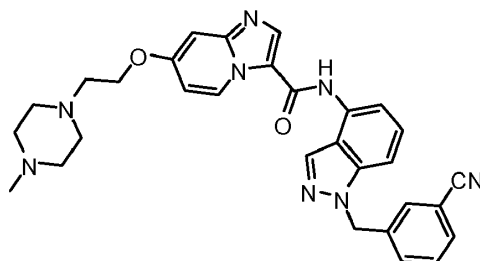
5 Etapa A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol: A una suspensión de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,410 g, 1,42 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (7,0 ml) se añadió 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (0,261 ml, 1,70 mmoles) y se enfrió la disolución a 0 °C. Se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,372 ml, 1,84 mmoles) y se calentó gradualmente la mezcla a temperatura normal donde se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (20 ml) y EtOAc (75 ml). Se mezclaron las capas y se separaron y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se hizo pasar el producto bruto por un tapón de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc/hexano para proporcionar 0,542 g (85%) del producto como un aceite amarillo/naranja oscuro.

15 Etapa B: Preparación de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina: A un matraz de fondo redondo se añadió 3-yodo-4-nitro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol (0,540 g, 1,21 mmoles) y MeOH (12 ml). Se añadió polvo de cinc (0,395 g, 6,04 mmoles) seguido por NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (12 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura normal durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con EtOAc (30 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado (25 ml) al líquido filtrado y se concentró la mezcla para retirar disolventes orgánicos. Se extrajo después la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por 1 mm de TLC preparativa usando 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 0,120 g (34 %) del producto como un aceite amarillo/naranja oscuro.

25 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0,053 g, 0,18 mmoles) en THF (1,1 ml) se enfrió a -10°C en un baño de hielo/sal. Se añadió LiHMDS (0,19 ml, 0,19 mmoles, THF 1,0 M) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A esta disolución oscura se añadió una disolución de THF (1,1 ml) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,030 g, 0,090 mmoles). Se calentó lentamente la mezcla a 0°C donde se agitó durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por TLC preparativa (1 mm, 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> añadiendo NH<sub>3</sub> al 1% (MeOH 7 N) para proporcionar 0,026 g del compuesto del título como la base libre como un sólido de color café claro. Se suspendió el sólido en Et<sub>2</sub>O y se filtró y se lavó el sólido con Et<sub>2</sub>O y hexanos. Se disolvió el material en MeOH (2,0 ml) y se añadió HCl (0,90 ml, 1,8 mmoles, Et<sub>2</sub>O 2,0 M). Se agitó la disolución durante 2 horas formando una suspensión blanca. Se filtró la mezcla a través de un filtro de polipropileno para aislar los sólidos. Se lavaron los sólidos con Et<sub>2</sub>O seguido por hexanos y se secó a vacío para proporcionar 0,026 g (44%) del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. MS (ES+APCI) m/z = 578 (M+H-2HCl).

## Ejemplo 99

N-(1-(3-cianobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.



40 Etapa A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo. Preparado según el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 3-(bromometil)benzonitrilo.

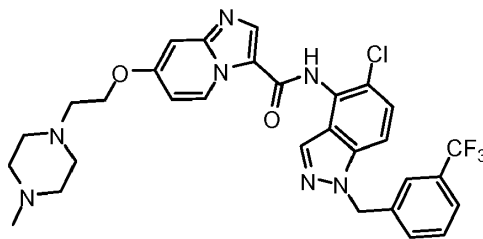
Etapa B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo. Se enfrió una suspensión de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo (0,200 g, 0,495 mmoles) y MeOH (10,0 ml) a 0°C, después se añadió polvo de

Zn (0,162 g, 2,47 mmoles) seguido por NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (10 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, después se calentó a temperatura normal y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Se lavó el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH. Al líquido filtrado se añadió NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Después se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,090 g (73%) del producto deseado como un aceite naranja.

Etapa C: Preparación de N-(1-(3-cianobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. A un vial se añadió 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,187 g, 0,544 mmoles) y NMP (3,0 ml) y se calentó la mezcla hasta que fue homogénea y después se enfrió a temperatura normal. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,0793 ml, 0,507 mmoles) y se agitó la disolución oscura a temperatura normal durante 0,5 horas. Se añadió 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzocianuro (0,090 g, 0,362 mmoles) como una disolución de NMP (3,0 ml) y se calentó la mezcla a 75°C y se agitó durante 3 horas. Se equilibró la reacción a temperatura normal y se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía de columna (15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> añadiendo NH<sub>3</sub> 7 N al 1%/MeOH). Se suspendió el sólido rojo/pardo en Et<sub>2</sub>O y después se filtró y se lavó el sólido aislado con Et<sub>2</sub>O, que proporciona un sólido rojo/pardo pálido que se secó a vacío para proporcionar 0,095 g (42%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 535 (M+H).

#### Ejemplo 100

N-(5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

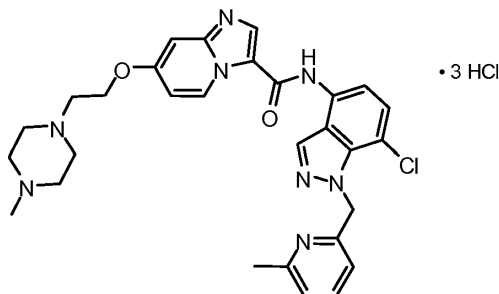


Etapa A: Preparación de 5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina. Se enfrió una disolución de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0,056 g, 0,192 mmoles) en THF (1,0 ml) a -78°C en N<sub>2</sub>. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,00512 ml, 0,0961 mmoles) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió N-clorosuccinimida (0,0257 g, 0,192 mmoles) en una porción y se agitó la reacción a -78°C durante 1 hora. Se añadió carbonato de sodio (0,0204 g, 0,192 mmoles) y se calentó la mezcla a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron después las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por TLC preparativa (40% de EtOAc/hexano) en que se observaron dos bandas principales. Se determinó que la banda mayor era el compuesto del título (0,028 g, 44%) y se aisló como un sólido amarillo/verde oscuro.

Etapa B: Preparación de N-(5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se enfrió una disolución de 5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0,024 g, 0,074 mmoles) en THF (0,750 ml) a -10°C y se añadió LHMSD (0,096 ml, 0,096 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y se añadió 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,049 g, 0,15 mmoles) como una disolución de THF (0,750 ml). Se calentó lentamente la mezcla a 0°C donde se agitó durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por TLC preparativa (1 mm, 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NH<sub>3</sub> al 1% (MeOH 7 N)). Se suspendió el sólido resultante en Et<sub>2</sub>O y se filtró y se lavó el sólido con Et<sub>2</sub>O y después finalmente con hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,002 g, 4%) como un polvo de color café claro. MS (ES+APCI) m/z = 612 (M).

## Ejemplo 101

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



5 Etapa A: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se enfrió una disolución de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1,00 g, 2,54 mmoles) en MeOH (25 ml) a 0°C. Se añadió polvo de zinc (0,829 g, 12,7 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (25 ml) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 2 horas a 0 °C, después se calentó a temperatura normal y se agitó durante un

10 normal durante unas 2 horas adicionales. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Al líquido filtrado se añadió NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (2 a 20% de IPA/CHC<sub>13</sub>) para proporcionar 0,428 g (70%) del producto como un sólido naranja.

15 Etapa B: Preparación de 7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se enfrió una disolución de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,390 g, 1,64 mmoles) y THF (8,0 ml) a -78°C en N<sub>2</sub>. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,0436 ml, 0,818 mmoles) y se agitó la suspensión parda resultante durante 5 minutos. Se añadió N-clorosuccinimida (0,219 g, 1,64 mmoles) en una porción y se agitó la reacción a -78°C durante 1 hora. Se añadió carbonato de sodio (0,173 g, 1,64 mmoles) y se calentó la mezcla a temperatura normal. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (5 a 30% de EtOH/hexanos). Se encontró el producto deseado en la banda menor de la columna pero estaba contaminado con succinimida, así se disolvió el producto en HCl 0,5 N y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se alcalinizó la fase acuosa con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se lavó el EtOAc con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja pálido (0,150 g, 33%).

20

25

Etapa C: Preparación de trihidrocloruro de N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se calentó un vial que contenía 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,171 g, 0,550 mmoles) y NMP (3,0 ml) para proporcionar una disolución homogénea y se enfrió después a temperatura normal. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,0803 ml, 0,513 mmoles) y se agitó la disolución oscura a temperatura normal durante 0,5 horas. Se añadió 7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,100 g, 0,367 mmoles) como una disolución de NMP (3,0 ml) y se calentó la mezcla a 80°C con agitación durante la noche. Se equilibró la reacción a temperatura normal y se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado (10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (15% de IPA/CHCl<sub>3</sub> añadiendo NH<sub>3</sub> 7 N al 1%/MeOH) para proporcionar N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. Se disolvió este producto en MeOH (4,0 ml) y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) y HCl (3,67 ml, 7,33 mmoles, Et<sub>2</sub>O 2,0 M). Se agitó la mezcla durante 2 horas y después se concentró. Después se lavó el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O y finalmente con hexanos y se secó a vacío durante la noche para proporcionar 0,140 g (50%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 559 (M+H-3HCl).

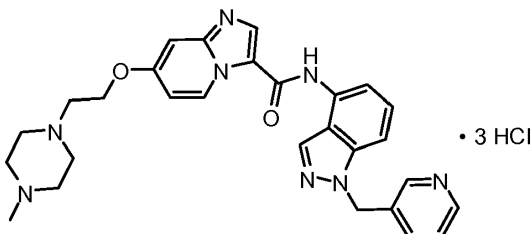
30

35

40

## Ejemplo 102

Trihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



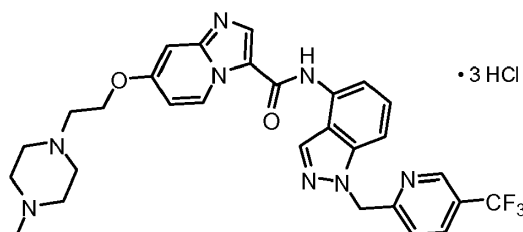
5 Etapa A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol: A un matraz se añadió 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,300 g, 1,04 mmoles) e hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (0,315 g, 1,25 mmoles) que se suspendieron en CH<sub>3</sub>CN (5,0 ml). Se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,460 ml, 2,28 mmoles) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se agitó durante 15 minutos y se filtró. Se lavaron los sólidos recogidos con agua seguido por Et<sub>2</sub>O y hexanos y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo pardo (0,304 g, 71%), que se usó directamente en la etapa posterior.

10 Etapa B: Preparación de 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina: A un vial que contenía 3-yodo-4-nitro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol (0,145 g, 0,381 mmoles) se añadió THF (2,4 ml) y MeOH (1,2 ml). A esta disolución se añadió polvo de Zn (0,249 g, 3,81 mmoles) seguido por HCl (2,54 ml, 7,63 mmoles, 3,0 M acuoso). Se agitó la mezcla durante 1,0 hora. Se filtró la mezcla a través de papel GF/F y se lavaron los sólidos recogidos con CHCl<sub>3</sub> (30 ml). Se añadió una disolución de KOAc acuoso, saturado, al líquido filtrado, hasta que el pH fue neutro y después se añadió una disolución de sal de Rochelle acuosa, saturada. Se agitó la mezcla vigorosamente, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub>. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (1 a 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto como un aceite espeso (0,041 g, 47%).

20 Etapa C: Preparación de trihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se enfrió una disolución de 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina (0,040 g, 0,18 mmoles) en THF (1,1 ml) a -10°C en un baño de hielo/sal. Se añadió LHMDS (0,19 ml, 0,19 mmoles, THF 1,0 M) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A esta disolución oscura se añadió una disolución de THF (1,1 ml) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,030 g, 0,090 mmoles) a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla a 0°C donde se agitó durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por TLC preparativa (1 mm, 15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NH<sub>3</sub>) para proporcionar 0,028 g de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un polvo de color café claro. Se suspendió este material en MeOH (4,0 ml) y se añadió HCl (0,90 ml, 1,8 mmoles, Et<sub>2</sub>O 2,0 M). Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas y después se concentró. Se suspendió el sólido en Et<sub>2</sub>O y se aisló por filtración a vacío. Se secó el sólido a vacío durante la noche para proporcionar 0,035 g del compuesto del título (62%). MS (ES+APCI) m/z = 511 (M+H-3HCl).

## Ejemplo 103

35 Trihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



40 Etapa A: Preparación de hidroccloruro de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina: Se enfrió una disolución de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (0,400 g, 2,26 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,4 ml) a 0°C y se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,494 ml, 6,77 mmoles) como una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,2 ml). Se dejó que la reacción se calentara gradualmente a temperatura normal durante 1 hora y después se agitó durante 1 hora adicional. Se concentró la reacción y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (0,520 g, 99%) como un aceite oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa.

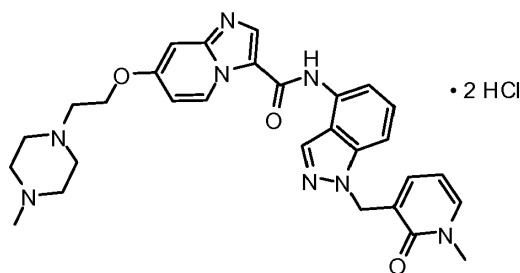
Etapa B: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: A un matraz de fondo redondo se añadió 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,580 g, 2,01 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,890 ml, 4,41 mmoles) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina (0,512 g, 2,21 mmoles) como una disolución de CH<sub>3</sub>CN (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (20 ml) y EtOAc (60 ml). Se mezclaron las capas y se separaron y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,490 g (54 %) del producto como un sólido naranja.

Etapa C: Preparación de 1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol (0,464 g, 1,04 mmoles) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió polvo de Zn (0,339 g, 5,18 mmoles) seguido por NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (10 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, después se calentó a temperatura normal y se agitó durante una 1 hora adicional. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Se añadió NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado al líquido filtrado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía de columna (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0,230 g (76%) del producto como un aceite amarillo/naranja.

Etapa D: Preparación de trihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de cloruro de litio y ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,0653 g, 0,188 mmoles) en DMA seco (2,0 ml) a 0°C se añadió POCl<sub>3</sub> (0,0345 ml, 0,376 mmoles) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,055 g, 0,188 mmoles) como una disolución de DMA (1,0 ml) y se calentó gradualmente la mezcla a temperatura normal y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió LiOH 2 M (2,5 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla con CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y se mezclaron y se separaron las capas. Se extrajo además la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub> y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto por TLC preparativa (15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> añadiendo NH<sub>3</sub> 7 N al 1%/MeOH) para proporcionar 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido de color café claro (0,028 g). Se disolvió el sólido en MeOH (2,0 ml) y se añadió HCl (1,88 ml, 3,76 mmoles, 2,0 M en Et<sub>2</sub>O). Se agitó la mezcla durante 2 horas y después se concentró. Se lavó el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O y finalmente con hexanos y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título 0,032 g (24%). MS (ES+APCI) m/z = 579 (M+H-3HCl).

#### Ejemplo 104

Dihidrocloruro de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se añadió 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,54 g, 4,4 mmoles) a CCl<sub>4</sub> (100 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (0,78 g, 4,4 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,11 g, 0,44 mmoles) y se hizo hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se filtró y se concentró. Se suspendió el residuo en Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se filtró para proporcionar 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,29 g, rendimiento del 32%) como un sólido.

Etapa B: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se hizo reaccionar 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,38 g, 1,3 mmoles) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 g, 2,6 mmoles) en DMF (4 ml) durante 15 minutos. Se añadió 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,28 g, 1,4 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se filtró y se concentró. Se repartió el residuo entre CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se suspendió el residuo en EtOAc (8 ml), se agitó durante 20 minutos y después se filtró para proporcionar 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,27 g, rendimiento del 50%) como un sólido.

Etapa C: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se añadió 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,26 g, 0,63 mmoles) a MeOH (6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cinc (0,21 g, 3,2 mmoles) a la mezcla de reacción. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (6 ml) gota a gota y se agitó la

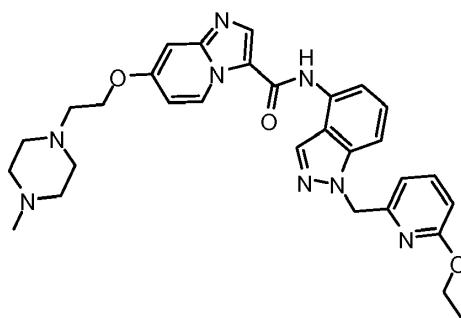
mezcla de reacción durante 90 minutos a temperatura normal. Se diluyó la reacción con MeOH (50 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró. Se diluyó el líquido filtrado con NH<sub>4</sub>OAc saturado y se retiró el MeOH a vacío. Se extrajo la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub>. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,12 g, rendimiento del 71%) como un sólido.

5  
10  
15  
20

Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se añadió ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,072 g, 0,21 mmoles) a DMA (1 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió oxiclورو de fósforo (0,038 ml, 0,41 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,035 g, 0,14 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante la noche. Se concentró la reacción y después se suspendió en LiOH 2 M (2 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y después se diluyó con CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub>. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de capa fina preparativa (NH<sub>3</sub> 2,3 M 1:6 en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se añadió a MeOH (2 ml) y se hizo reaccionar con HCl (2 M en Et<sub>2</sub>O, 2 ml). Se agitó la mezcla durante 60 minutos y después se concentró. Se suspendieron los sólidos resultantes en Et<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar dihidrocloruro de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,035 g, rendimiento del 41%) como un sólido. MS (ES+APCI) m/z = 541 (M+H-2HCl).

20 Ejemplo 105

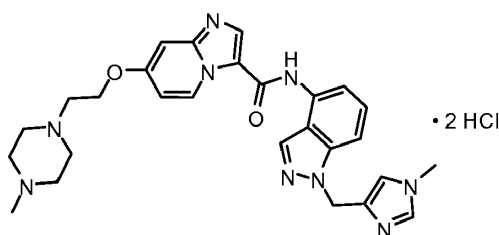
N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 1-(bromometil)-3-metoxibenceno. MS (ES+APCI) m/z = 555 (M+H).

25 Ejemplo 106

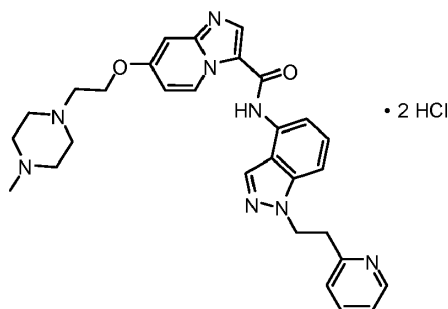
Dihidrocloruro de N-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con hidrocloreuro de 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol. MS (ES+APCI) m/z = 514 (M+H).

## Ejemplo 107

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

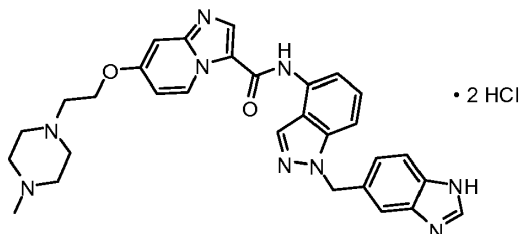


5 Etapa A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol: Se añadió 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina (0,48 ml, 2,4 mmoles) a una mezcla de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,30 g, 1,0 mmol) e hidrobromuro de 2-(2-bromoetil)piridina (0,30 g, 1,1 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche, se diluyó con H<sub>2</sub>O (35 ml), se agitó durante 30 minutos y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol (0,14 mg, 34%) como un sólido.

10 Etapa B: Dihidrocloruro de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(2-(piridin-2-il)etil) 1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 104, Etapas C-E, reemplazando 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol. MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

## 15 Ejemplo 108

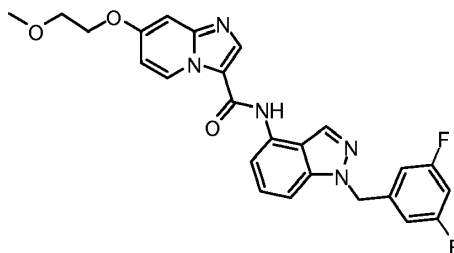
Dihidrocloruro de N-(1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Preparada según el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con una mezcla de 5-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo y 6-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES+APCI) m/z = 550 (M+H).

## Ejemplo 109

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



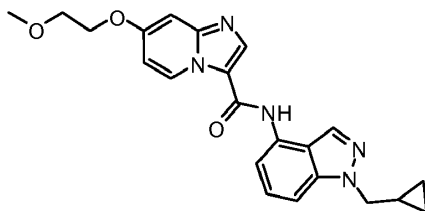
25 Etapa A: 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de 4-nitro-1H-indazol (0,200 g, 1,226 mmoles) en acetona (3 ml) enfriada a 0 °C, se añadió KOH (0,103 g, 1,839 mmoles). Después de 15 minutos a 0 °C, se añadió 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (0,173 ml, 1,349 mmoles). Se dejó la mezcla con agitación a temperatura normal durante la noche, se concentró y se purificó el residuo sobre gel de sílice (5-25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol (0,142 g, rendimiento del 40%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa B: 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol (0,142 g, 0,491 mmoles), cloruro de amonio (0,013 g, 0,245 mmoles) en EtOH/agua 4:1 v/v (5 ml) con hierro (0,274 g, 4,91 mmoles) y se hizo hervir a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se llevó el residuo en EtOAc/agua, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina (0,096 mg, rendimiento del 75%) como un aceite ámbar.

Etapa C: N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se suspendió ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,070 g, 0,296 mmoles) y se suspendió una disolución 2 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,163 ml, 0,326 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) con una cantidad catalítica de DMF. Se agitó la mezcla durante unos minutos y después se trató con 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina (0,084 g, 0,326 mmoles) como una disolución en aproximadamente 1 ml de cloruro de metileno, seguido por adición de diisopropiltilamina (0,062 ml, 0,356 mmoles). Después de agitar la mezcla durante la noche, se agitó el residuo en agua/cloruro de metileno y se recogieron los sólidos suspendidos por filtración para proporcionar N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,070 g, rendimiento del 50%). MS (APCI) m/z = 478 (M+H).

#### Ejemplo 110

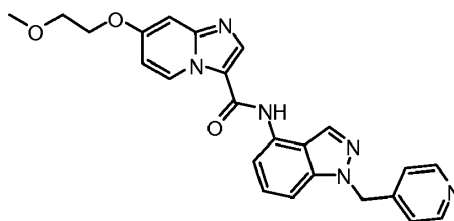
N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 406 (M+H).

#### Ejemplo 111

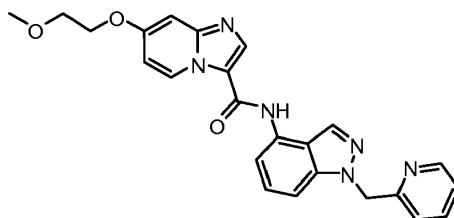
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 443 (M+H).

#### Ejemplo 112

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

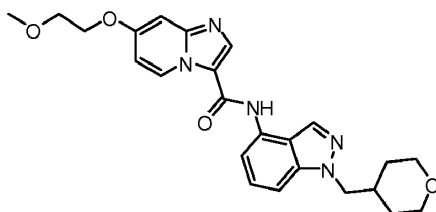


Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 443 (M+H).



## Ejemplo 113

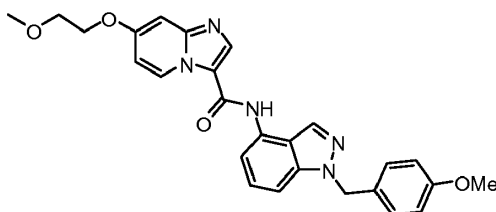
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 450 (M+H).

## Ejemplo 114

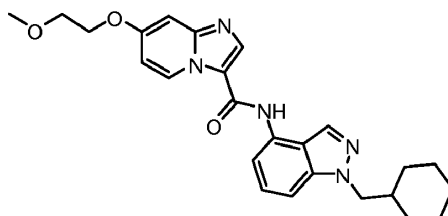
N-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 472 (M+H).

## Ejemplo 115

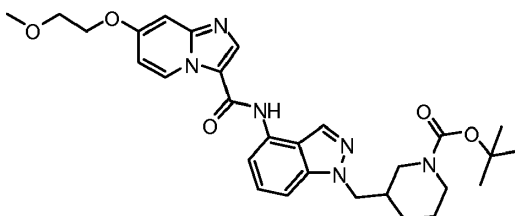
N-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 448 (M+H).

## Ejemplo 116

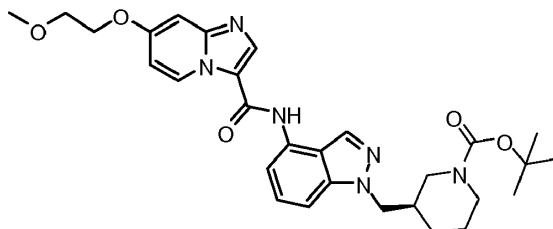
3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 Preparado según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI) m/z = 549 (M+H).

## Ejemplo 117

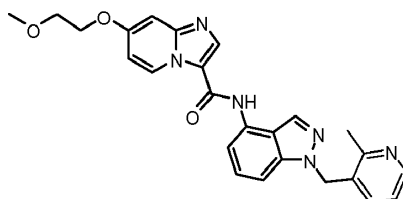
(R)-3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Preparado según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con (R)-3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI)  $m/z = 549$  (M+H).

## Ejemplo 118

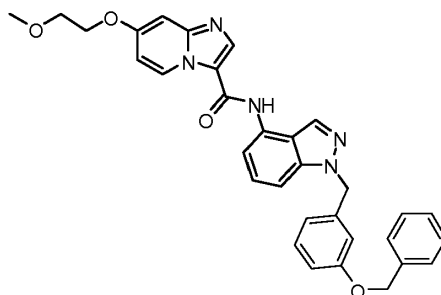
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 10 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 457$  (M+H).

## Ejemplo 119

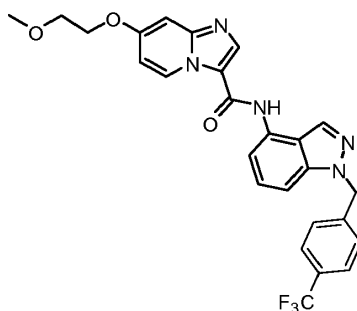
N-(1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 548$  (M+H).

## Ejemplo 120

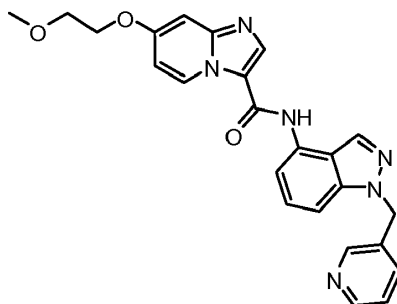
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 20 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 510$  (M+H).

## Ejemplo 121

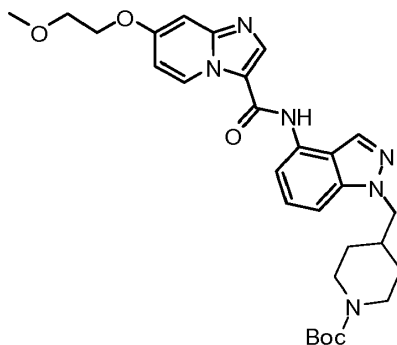
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 443$  (M+H).

## Ejemplo 122

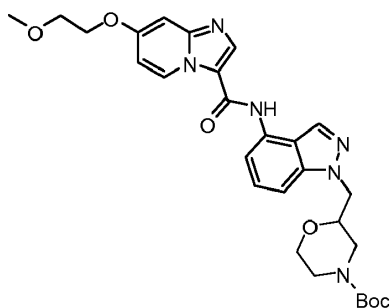
4-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Preparado según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 4-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI)  $m/z = 549$  (M+H).

## Ejemplo 123

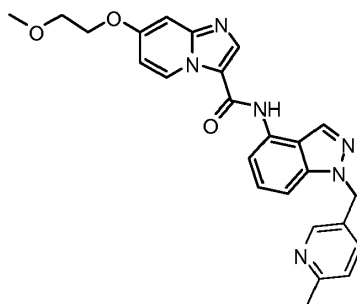
2-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo



15 Preparado según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 2-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI)  $m/z = 551$  (M+H).

## Ejemplo 124

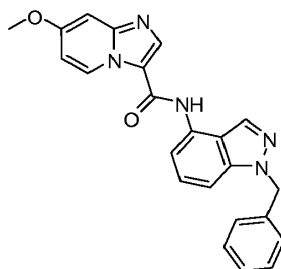
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en la Etapa C con 1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 457$  (M+H).

## Ejemplo 125

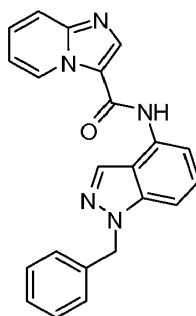
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 10 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido 7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 398$  (M+H).

## Ejemplo 126

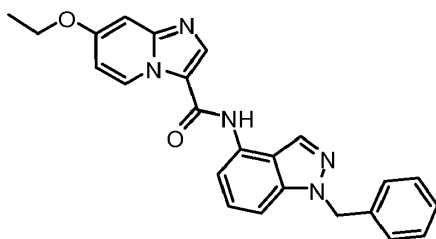
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 368$  (M+H).

## Ejemplo 127

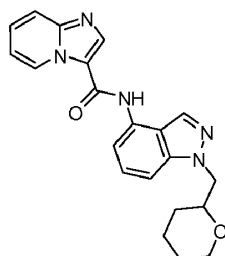
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido 7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 412$  (M+H).

## Ejemplo 128

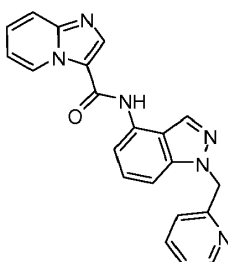
N-(1-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 10 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-((tetrahydro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 376$  (M+H).

## Ejemplo 129

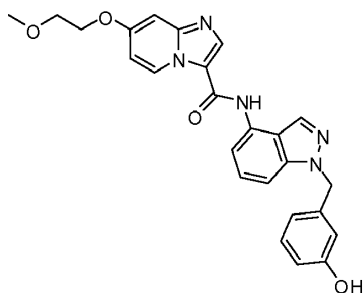
N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI)  $m/z = 369$  (M+H).

## Ejemplo 130

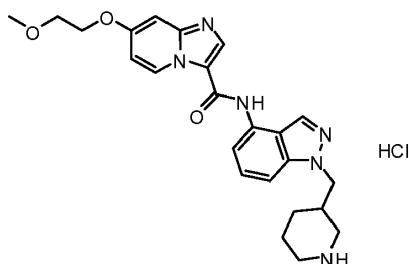
- 20 N-(1-(3-hidroxi-bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una disolución de N-(1-(3-(benciloxi)encil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,022 g, 0,040 mmoles) en MeOH (2 ml) se purgó con argón, se trató con paladio sobre carbono al 10% (0,002 g), se purgó con más argón y después se unió a un balón de hidrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con MeOH, se concentró y se purificó el residuo sobre gel de sílice (1-3% de MeOH en DCM) para proporcionar N-(1-(3-hidroxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,003 g, rendimiento del 18%) como un sólido beige. MS (APCI) m/z = 458 (M+H).

## Ejemplo 131

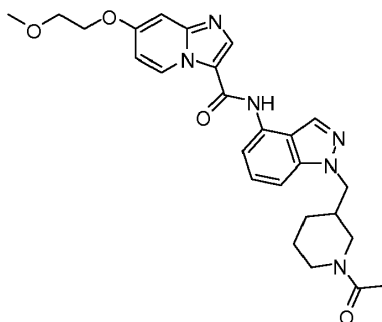
Hidrocloruro de 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una disolución de 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,056 g, 0,10 mmoles) en DCM (1 ml) con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml) a temperatura normal. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche, se concentró para proporcionar hidrocloreto de 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,0046 g, rendimiento del 93%) como un aceite pardo. MS (APCI) m/z = 449 (M+H).

## Ejemplo 132

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



Etapa A: 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 4-nitro-1H-indazol (0,200 g, 1,23 mmoles) en DMA (3 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,074 g, 1,84 mmoles) a temperatura normal. Después de 30 minutos, se añadió 3-(tosiloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,544 g, 1,47 mmoles). Se calentó la mezcla a 100°C durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó (papel de filtro tratado con silicona separador de fase), se concentró y se purificó el residuo sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en DCM) para proporcionar 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,176 g, rendimiento del 40%) como una goma amarilla.

Etapa B: 4-Nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol: Se trató una disolución de 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,118 g, 0,327 mmoles) en DCM (1,6 ml) con ácido trifluoroacético (0,4 ml) a temperatura normal y se continuó con agitación durante 2 horas. Se concentró el disolvente y se secó la goma resultante a alto vacío para proporcionar 4-nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol (0,108 g, rendimiento del 92%) como un aceite pardo.

Etapa C: 1-(3-((4-Nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Se trató una disolución de 4-nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol (0,050 g, 0,139 mmoles), trietilamina (0,097 ml, 0,699 mmoles) en DCM (1 ml) con anhídrido acético (0,0158 ml, 0,168 mmoles) a temperatura normal y se continuó con agitación durante 1 hora. Se enfrió rápidamente la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso, saturado, se extrajo con DCM, se secó (papel de filtro tratado con silicona de separador de fases) y se concentró para proporcionar 1-(3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (0,022 g, rendimiento del 52%) como un aceite amarillo.

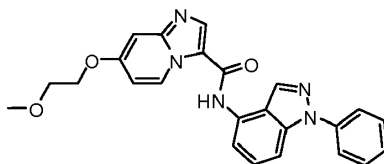
Etapa D: 1-(3-((4-Amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Se trató una disolución de 1-(3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (0,022 g, 0,073 mmoles) en MeOH (1 ml) se purgó con argón, se trató con

paladio sobre carbono al 10% (0,002 g) se purgó con más argón y después se unió a un balón de hidrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura normal durante la noche, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con MeOH y se concentró para proporcionar 1-(3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (0,020 g, rendimiento del 100%) como un aceite ámbar.

- 5 Etapa E: N-(1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-(3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona. MS (APCI) m/z = 491 (M+H).

Ejemplo 133

7-(2-Metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



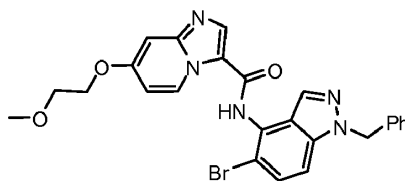
- 10 Etapa A: 4-Nitro-1-fenil-1H-indazol: Se agitó una mezcla de 2,6-dinitrobenzaldehído (0,200 g, 1,020 mmoles) y fenilhidrazina (0,120 ml, 1,224 mmoles) en EtOH (1,5 ml) y ácido acético (0,15 ml) a temperatura normal durante 2 horas. Se concentró la disolución roja resultante y se disolvió el residuo rojo en EtOH (20 ml) y se trató con una disolución de hidróxido de potasio (0,224 g, 4,0 mmoles) en agua (2 ml). Se continuó con agitación a temperatura normal durante 2 horas. Se concentró la disolución a un sólido negro, se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml x 3), bicarbonato de sodio acuoso, saturado (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (papel de filtro tratado con sílice de separador de fase), se concentró a un sólido pardo y después se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-nitro-1-fenil-1H-indazol (0,140 g, rendimiento del 57%) como un sólido amarillo pálido.

- 20 Etapa B: 1-Fenil-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 4-nitro-1-fenil-1H-indazol (0,140 g, 0,585 mmoles), cloruro de amonio (0,016 g, 0,293 mmoles) en EtOH/agua 4:1 v/v (5 ml) con hierro (0,327 g, 5,85 mmoles) y se hizo hervir a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se llevó el residuo en EtOAc/agua, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-fenil-1H-indazol-4-amina (0,071 g, rendimiento del 58%) como un sólido beige.

- 25 Etapa C: 7-(2-Metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-fenil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 428 (M+H).

Ejemplo 134

N-(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



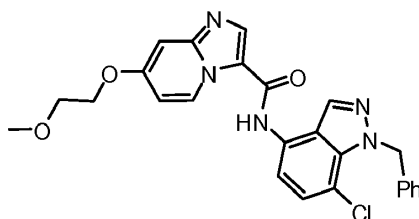
- 30 Etapa A: 1-Bencil-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (0,404 g, 1,595 mmoles), cloruro de amonio (0,043 g, 0,798 mmoles) en EtOH/agua 4:1 v/v (10 ml) con hierro (0,891 g, 15,95 mmoles) y se hizo hervir a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se llevó el residuo en EtOAc/agua, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,353 mg, rendimiento del 99%).

- 35 Etapa B: 1-Bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,087 g, 0,39 mmoles) en DMF (2 ml) con N-bromosuccinimida (0,069 g, 0,39 mmoles) a temperatura normal y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro tratado con sílice de separador de fase), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina (0,005 g, rendimiento del 4%).

- 40 Etapa C: N-(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 522 (M+2H).

## Ejemplo 135

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

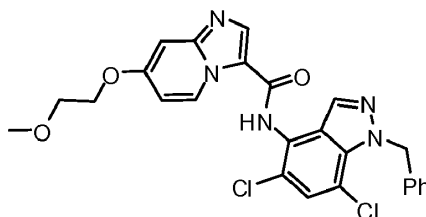


5 Etapa A: 1-Bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,080 g, 0,36 mmoles) en DMF (2 ml) con N-clorosuccinimida (0,053 g, 0,39 mmoles) a temperatura normal y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro tratado con sílicona de separador de fase), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina (0,035 g, rendimiento del 38%).

10 Etapa B: N-(1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 476 (M+H).

## Ejemplo 136

N-(1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

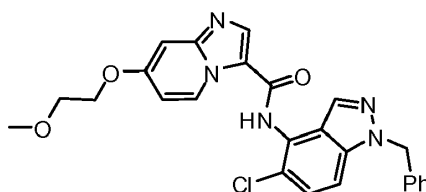


15 Etapa A: 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,080 g, 0,36 mmoles) en DMF (2 ml) con N-clorosuccinimida (0,053 g, 0,39 mmoles) a temperatura normal y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro tratado con sílicona de separador de fase), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina (0,008 g, rendimiento del 9%).

20 Etapa B: N-(1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 510 (M+).

## Ejemplo 137

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



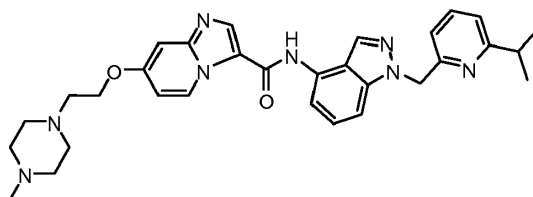
25 Etapa A: 1-Bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,080 g, 0,36 mmoles) en DMF (2 ml) con N-clorosuccinimida (0,053 g, 0,39 mmoles) a temperatura normal y se agitó durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro tratado con sílicona de separador de fase), se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina (0,035 g, rendimiento del 38%).

30 Etapa B: N-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 476 (M+).



## Ejemplo 138

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

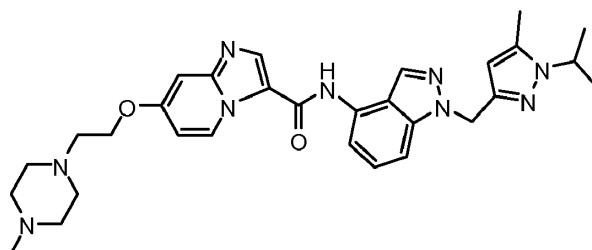


- 5 Etapa A: Preparación de 6-cloropicolinato de etilo: A ácido 6-cloropicolínico (5,01 g, 31,8 mmoles) en EtOH (100 ml) se añadió HCl concentrado (6 ml, 78 mmoles). Se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura normal y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (100 ml) y se añadió disolución acuosa de NaOH (2 M) hasta pH = 8. Se extrajo después la capa acuosa con DCM. Se combinaron los extractos orgánicos combinados, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (85%).
- 10 Etapa B: Preparación de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 ml/10 ml). Se enfrió el matraz a 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Se cargó un segundo matraz con 6-cloropicolinato de etilo (4,200 g, 22,63 mmoles), isopropeniltrifluoroborato de potasio (4,353 g, 29,42 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,378 g, 31,68 mmoles), diacetoxipaladio (0,1524 g, 0,6789 mmoles) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,6959 g, 1,358 mmoles). También se evacuó el matraz con vacío y se volvió a llenar con N<sub>2</sub> tres veces. Se añadió la disolución de dioxano/H<sub>2</sub>O desgaseada fría al segundo matraz, que se evacuó con vacío y se volvió a llenar con argón cinco veces. Después se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura normal, se filtró y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional.
- 15 Etapa C: Preparación de 6-isopropilpicolinato de etilo: A 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo (4,63 g, 24,2 mmoles) en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C (0,61 g, 0,573 mmoles). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno e hidrógeno tres veces cada uno. Se aplicó un balón de hidrógeno a la reacción durante tres horas. Se purgó después la reacción con nitrógeno, se filtró por Celite® y se lavó con EtOH (100 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto deseado (93%).
- 20 Etapa D: Preparación de (6-isopropilpiridin-2-il)metanol: A 6-isopropilpicolinato de etilo (4,63 g, 24,0 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se añadió LAH (0,909 g, 24,0 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se enfrió rápidamente cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. Se filtró después la mezcla de reacción a través de Celite® y se lavó con Et<sub>2</sub>O (200 ml). Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar el producto deseado (86%).
- 25 Etapa E: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina: A (6-isopropilpiridin-2-il)metanol (3,13 g, 20,7 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió dicloruro sulfuroso (12,3 g, 104 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto deseado (98%).
- 30 Etapa F: Preparación de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (4,91 g, 20,3 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina (4,18 g, 20,3 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,41 g, 60,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Se retiró disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (100 ml). Se lavó la suspensión resultante con agua y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se purificó por cromatografía por desolación súbita sobre gel de sílice (1:2 de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (67%).
- 35 Etapa G: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (2,10 g, 5,60 mmoles) en EtOH (30 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1,21 g, 1,72 mmoles). Se purgó la mezcla de reacción con N<sub>2</sub> e H<sub>2</sub> tres veces cada uno. Se cargó después la reacción con H<sub>2</sub> a 310 kPa (45 psi). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y se filtró a través de Celite®. Se lavó el Celite® con EtOH (200 ml) y se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía por desolación súbita sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2:1) para proporcionar el producto deseado (68%).
- 40 Etapa H: Preparación de 1 N-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (188 mg, 0,595 mmoles) se añadió NMP (5 ml, destilado sobre MgSO<sub>4</sub> secado en estufa directamente al matraz de 25 ml cargado con la sal de litio). Se usó una pistola de calor para disolver el material de partida. Se enfrió el matraz a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (94,2 µl, 0,590 mmoles). Se retiró el baño frío después de que la adición fuera completa y se agitó la mezcla de reacción durante otra hora. La mezcla de reacción se volvió de una disolución clara a ligeramente turbia. Se añadió 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.
- 45
- 50

(120 mg, 0,451 mmoles) en una porción a la mezcla de reacción y se calentó la reacción a 88°C durante 5 horas. Se retiró NMP mediante una destilación a vacío (a la misma temperatura del baño) hasta que la mezcla de reacción se convirtió en un aceite espeso. Se añadió NaOH (1,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (10 ml) al aceite espeso y la disolución se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Se enfrió la disolución a temperatura normal y se ajustó el pH de la disolución oscura a pH 12 a 13 con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se enfrió la disolución a 0°C y se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml). Se continuó con agitación durante 30 minutos, tiempo durante el cual precipitaron los sólidos de la disolución. Se filtró la mezcla y se lavó el líquido filtrado con NaHCO<sub>3</sub> saturado y H<sub>2</sub>O. Se disolvió el sólido resultante en DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con MTBE proporcionando producto final (15%). MS (ES+APCI) m/z = 553,1 (M+H).

## 10 Ejemplo 139

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



15 Etapa A: Preparación de 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A 2,4-dioxopentanoato de etilo (20,1 g, 127 mmoles) en ácido acético (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota isopropilhidrazina (9,42 g, 127 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se diluyó después la mezcla de reacción con EtOAc/H<sub>2</sub>O (300 ml/100 ml). Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2:1) para proporcionar el producto deseado (31%).

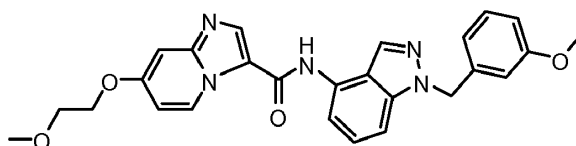
20 Etapa B: Preparación de (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7,68 g, 39,1 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se añadió LAH (1,49 g, 39,1 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se enfrió rápidamente cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite® y se lavó con Et<sub>2</sub>O (200 ml). Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar el producto deseado (88%).

25 Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol: A (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (5,3 g, 34 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió dicloruro sulfuroso (20 g, 172 mmoles). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto deseado (99%).

30 Etapa D: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada a partir de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol según el método del Ejemplo 66 (Etapas F a H), reemplazando hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina en la Etapa F con hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol. MS (ES+APCI) m/z = 556,1 (M+H).

## Ejemplo 140

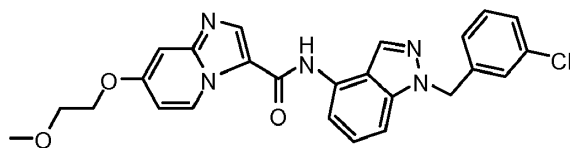
35 N-(1-(3-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno. MS (ES+APCI) m/z = 472,3 (M+H).

## Ejemplo 141

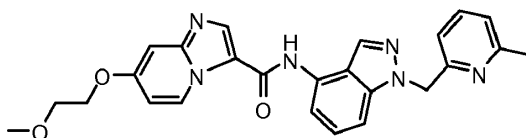
N-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Preparada según el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-clorobenceno. MS (ES+APCI)  $m/z = 476,2$  (M+H).

## Ejemplo 142

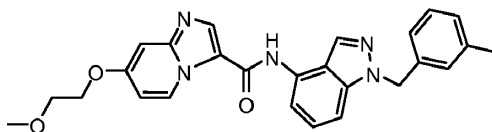
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 2-(bromometil)-6-metilpiridina. MS (ES+APCI)  $m/z = 457,2$  (M+H).

## Ejemplo 143

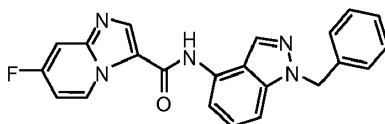
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(3-metilbencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 Preparada según el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-metilbenceno. MS (ES+APCI)  $m/z = 456,3$  (M+H).

## Ejemplo 144

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 Etapa A: Preparación de 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se añadieron 5-fluoropiridin-2-amina (1 g, 8,92 mmoles) y 2,3-dicloro-3-oxopropanoato de etilo (39,6 g, 10,7 mmoles, 5% en benceno) a un matraz junto con 75 ml de etanol y se agitó durante la noche a temperatura normal. Se purificó el material sobre gel de sílice usando metanol y acetato de etilo ( $R_f = 0,4$  en 5% de MeOH/acetato de etilo) para proporcionar 110 mg del compuesto deseado como un sólido ceroso, 95% puro por LC. MS (ES+APCI)  $m/z = 209,2$  (M+H).

25 Etapa B: Preparación de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se añadió 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,48 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,020 g, 0,48 mmoles) a una mezcla de agua, THF y etanol (1:2:1) y se calentó en un vial sellado a 65°C durante 6 horas. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria para proporcionar 87 mg del producto deseado. MS (ES+APCI)  $m/z = 181,1$  (M+H).

30 Etapa C: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: Se añadió 4-nitro-1H-indazol (1,0 g, 6,13 mmoles) y carbonato de potasio (1,69 g, 12,3 mmoles) a DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó sólido pardo, bruto, sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo. El primer pico aislado (730 mg) fue el 1-bencil regio-isómero deseado, como se confirmó por RMN.

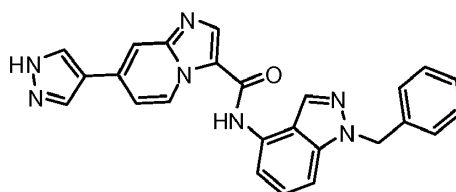
35 Etapa D: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se trató 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (0,40 g, 1,59 mmoles) en etanol/agua 4:1 (10 ml) con cloruro de amonio (0,043 g, 0,79 mmoles), seguido por Fe (0) (0,89 g, 15,95 mmoles) y se calentó durante 1 h. Se observó un único producto en HPLC. Se retiró el disolvente y se agitó el residuo en

acetato de etilo y se filtró a través de papel GF/F y se concentró para proporcionar 353 de goma bruta, naranja. MS (ES+APCI)  $m/z = 224,3$  (M+H).

Etapa E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se añadió ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,083 g, 0,46 mmoles) como una suspensión a diclorometano y después se añadió lentamente dicloruro de oxalilo (0,28 ml, 0,55 mmoles). Se dejó la mezcla con agitación durante 10 minutos, después se trató una disolución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,10 g, 0,46 mmoles, anterior, etapa D) y se añadió N-etil-isopropilpropan-2-amina (0,11 ml, 0,60 mmoles) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se concentró el disolvente y se purificó el material bruto resultante sobre gel de sílice usando acetato de etilo y metanol ( $R_f = 0,18$  en MeOH al 5% en acetato de etilo) para proporcionar 20 mg del producto deseado. MS (ES+APCI)  $m/z = 386,4$  (M+H).

#### 10 Ejemplo 145

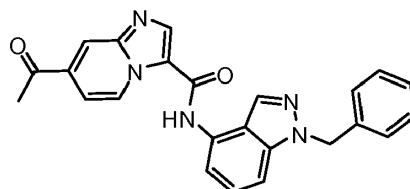
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se cargó un matraz de fondo redondo seco provisto de condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (16,7 mg, 0,057 mmoles), N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (23 mg, 0,052 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,0 mg, 0,003 mmoles) y carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmoles). Al matraz se añadió una mezcla de agua/DMF/CH<sub>3</sub>CN (1:1:4,5; 0,1:0,1:0,6 ml) y se desgaseó la mezcla de reacción en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con agua y se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 13,9 mg del producto deseado como un sólido amarillo. MS (ES+APCI)  $m/z = 534$  (M+H) detectado.

#### Ejemplo 146

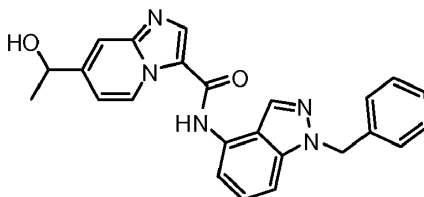
7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se cargó un matraz seco descargado con nitrógeno con N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (150 mg, 0,34 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (20 mg, 0,067 mmoles), tris-dibencilidenoacetona dipaladio (0) (31 mg, 0,033 mmoles), DMF anhidro (4,5 ml) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0,13 ml, 0,39 mmoles). Se desgaseó inmediatamente la mezcla resultante en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmoles) y se calentó el matraz a 100°C durante 6 horas. A la reacción enfriada se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (0,5 ml) y se continuó con agitación a temperatura normal durante dos horas. Se enfrió rápidamente la reacción con bicarbonato de sodio acuoso, saturado en exceso y se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía sobre capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM al 4% como eluyente para proporcionar 55 mg del producto deseado como un sólido blanco ligeramente oscurecido. MS (ES+APCI)  $m/z = 410$  (M+H) detectado.

## Ejemplo 147

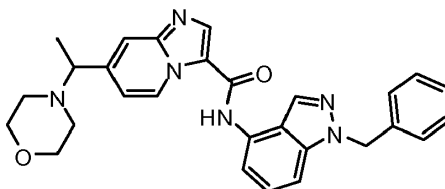
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-hidroxi-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Se trató una disolución de 7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 146; 10 mg, 0,024 mmoles) en una mezcla de THF/MeOH 1:1 (0,2 ml) a temperatura normal con borohidruro de sodio en exceso (3,7 ml, 0,10 mmoles) y se continuó con agitación durante la noche. Se enfrió rápidamente la reacción con bicarbonato de sodio acuoso, saturado en exceso y se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía sobre capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 8,8 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 412 (M+H) detectado.

## Ejemplo 148

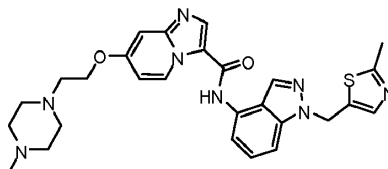
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-morfolino-etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 A una disolución de 7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 146; 10,8 mg, 0,026 mmoles) en DCM (0,6 ml) se añadió morfolina (3 equivalentes). Se agitó la disolución resultante a temperatura normal durante dos horas, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,13 mmoles, 5 equivalentes). Se agitó la suspensión resultante a temperatura normal durante 100 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con bicarbonato de sodio acuoso, saturado en exceso y se extrajo la suspensión resultante con EtOAc y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 0,3 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 481 (M+H) detectado.

## Ejemplo 149

- 25 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 30 Etapa A: Preparación de 5-(bromometil)-2-metiltiazol: A una disolución de (2-metiltiazol-5-il)metanol (335 mg, 2,59 mmoles) en DMF anhidro (3 ml) se añadió trifetilfosfina (1,02 g, 3,89 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1,29 g, 3,89 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal durante la noche (aproximadamente 18 horas), después se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 25 ml) y se combinaron los extractos orgánicos, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía líquida por desorción súbita sobre sílice con Hexanos:EtOAc (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,498 mg).

- 35 Etapa B: Preparación de 5-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (441 mg, 1,53 mmoles) en DMF anhidro (3 ml) se añadió carbonato de potasio (422 mg, 3,05 mmoles) y 5-(bromometil)-2-metiltiazol (440 mg, 2,30 mmoles) a temperatura normal y en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal durante la noche (aproximadamente 18 horas). Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se sometió el residuo a cromatografía líquida por

desorción súbita sobre sílice con Hexanos:EtOAc (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (611 mg).

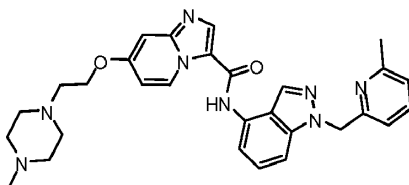
5 Etapa C: Preparación de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una disolución de 5-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol (332 mg, 0,830 mmoles) en EtOH/agua (4:1, 10 ml) se añadió polvo de hierro (463 mg, 8,30 mmoles) y cloruro de amonio (44,4 mg, 0,83 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a 85 °C con agitación magnética vigorosa durante tres horas. Se enfrió la mezcla a temperatura normal, se concentró y se añadió EtOAc (40 ml) y trietilamina (10 ml). Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 20 minutos, después se enfrió a 45 °C, se filtró a través de un tapón de Celite y se enjuagó el tapón con MeOH (30 ml). Se concentraron los líquidos filtrados orgánicos combinados, se extrajo el residuo con DCM (3 x 30 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (307 mg).

15 Etapa D: Preparación de N-(3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una disolución de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina (40 mg, 0,11 mmoles) en THF anhidro (3 ml) a temperatura normal en una atmósfera de nitrógeno con bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 0,24 ml). Se añadió gota a gota la disolución parda resultante a una disolución enfriada (hielo-agua) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (35,9 mg, 0,11 mmoles) en THF anhidro (3 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura normal y se diluyó con agua.10 Se extrajo la mezcla resultante cuidadosamente con acetato de etilo y diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se retiraron los sólidos por filtración y se concentró el líquido filtrado para proporcionar un aceite. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como el eluyente para proporcionar 11,6 mg del producto deseado.

25 Etapa E: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una disolución de N-(3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11,5 mg, 0,018 mmoles) en EtOH absoluto (1 ml) con Pd/C (Degussa, húmedo, 10% en peso, 2 mg), se descargó el matraz de reacción con hidrógeno y se continuó con agitación a temperatura normal durante siete horas. Se diluyó la reacción con DCM, se retiró el catalizador por filtración y se concentró el líquido filtrado para proporcionar el producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con amoníaco/ MeOH/DCM como el eluyente para proporcionar 1,9 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 531 (M+H) detectado.

30 Ejemplo 150

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



35 Etapa A: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se enfrió una disolución de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 89, Etapas A-B; 1,00 g, 2,54 mmoles,) en MeOH (25 ml) a 0°C. Se añadió polvo de zinc (0,829 g, 12,7 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado (25 ml) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 2 horas a 0 °C y después se calentó a temperatura normal y se agitó durante unas 2 horas adicionales. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso, saturado, adicional (12,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante unas 2 horas adicionales. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró. Se añadió al líquido filtrado NH<sub>4</sub>OAc acuoso, saturado y se concentró la mezcla para retirar MeOH volumétrico.

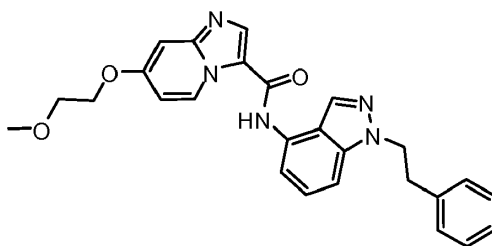
40 Después se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna (2 a 20% de IPA/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar 0,428 g (70%) del producto deseado como un sólido naranja.

45 Etapa B: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se añadió LHMDS (1,595 ml, 1,595 mmol, THF 1,0 M) gota a gota a una disolución de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,190 g, 0,7974 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C, dando como resultado una disolución oscura. Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 minutos, después se añadió 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,5566 g, 1,674 mmoles) en una porción y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna (5 a 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> usando 5% de NH<sub>4</sub>OH/MeOH) para proporcionar 0,254 g (61%) del producto deseado como un polvo pardo pálido. MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

50

## Ejemplo 151

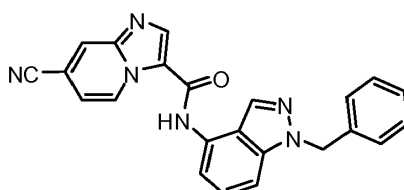
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-fenetilo-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 Preparada según el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-fenetilo-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 456 (M+H).

## Ejemplo 152

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Etapa A: Preparación de 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A 2-aminoisonicotinonitrilo (4,6 g, 38,6 mmoles) se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (184 ml, 57,9 mmoles) y EtOH (10 ml) y se calentó la reacción a 75°C durante 6 horas. Se retiró un sólido precipitado por filtración a vacío y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 1,4 g de amino-isonicotinonitrilo no reaccionado (30%). Se concentró el líquido filtrado para proporcionar un sólido beige que también se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, saturado.

15 Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 6,4 g de un sólido beige. Se purificó este material bruto por cromatografía de columna (30 a 50% de EtOAc/hexanos), que proporciona 2,23 g (26%) del compuesto del título.

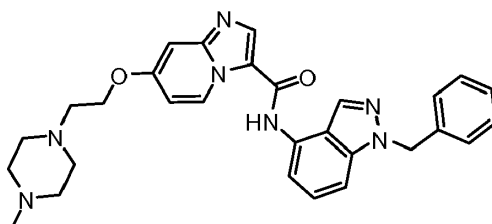
20 Etapa B: Preparación de ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: A una mezcla de 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (2,23 g, 10,4 mmoles) en 100 ml de THF:EtOH:agua (1:2:1) se añadió LiOH (0,248 g, 10,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante la noche. Se concentró la reacción y se diluyó con agua, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH = 3 con HCl 1 M produciendo un precipitado blanco. Se retiró el precipitado por filtración a vacío y se secó a vacío con un azeótropo de metanol que proporciona 1,62 g del compuesto del título como un sólido blanco.

25 Etapa C: Preparación N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,0527 g, 0,282 mmoles) en 0,200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 M). Se agitó la reacción durante 5 minutos hasta que cesó el burbujeo. Se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,0629 g, 0,282 mmoles) como una disolución en 0,600 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido por DIEA (1,2 equivalentes). Se agitó la reacción a temperatura normal durante la noche. Se concentró la reacción y se lavaron los sólidos con Et<sub>2</sub>O, agua, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, agua y finalmente con Et<sub>2</sub>O de nuevo para proporcionar el producto deseado como un sólido beige 0,072 g (65%). MS (ES+APCI) m/z = 393 (M+H).

30

## Ejemplo 153

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

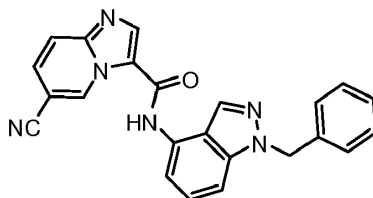


Etapa A: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: A una mezcla de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0,239 g, 0,719 mmoles) en THF (3 ml) se añadió H<sub>2</sub>O seguido por LiOH (0,0344 g, 1,44 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura normal durante la noche. Se transfirió la reacción a un tubo sellado y se calentó a 100°C durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción proporcionando 0,230 g del producto bruto deseado como una espuma amarilla pálida, que se usó directamente en la etapa posterior.

Etapa B: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0,0585 g, 0,189 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una gota de DMF. Se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 M) y se agitó la reacción a temperatura normal hasta que cesó el burbujeo (aproximadamente 5 minutos). Se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0,042 g, 0,189 mmoles) seguido por DIEA (1,2 equivalentes). Se agitó la reacción a temperatura normal durante 4 horas. Se concentró la reacción y se lavó con Et<sub>2</sub>O, agua y finalmente con Et<sub>2</sub>O de nuevo. Se secó el sólido amarillo pálido, proporcionando 0,027 g de producto bruto. Se purificó el material bruto usando cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0 a 90 % de ACN/agua para proporcionar 0,007 g (7%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 510 (M+H).

#### Ejemplo 154

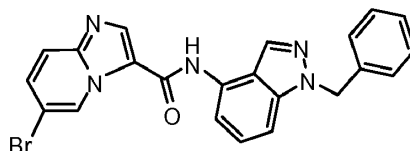
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 152, reemplazando ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. MS (ES+APCI) m/z = 393 (M+H).

#### Ejemplo 155

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: Se mezclaron 4-nitro-1H-indazol (1,00 g; 6,13 mmoles), bromuro de bencilo (1,15 g; 6,74 mmoles) y carbonato de potasio (1,69 g; 12,3 mmoles) con DMF (15 ml) y se agitó a temperatura normal en nitrógeno durante 16 horas. Se añadió la mezcla de reacción agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Lo extraído combinado se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido pardo. Se purificó el material por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1 a 10:1 a 5:1). El primer componente para eluir fue el regioisómero deseado, que se obtuvo como un sólido amarillo (730 mg). El otro regioisómero fue el segundo componente para eludir (650 mg).

Etapa B: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se calentó una mezcla de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (150 mg; 0,592 mmoles), polvo de hierro (331 mg; 5,92 mmoles) y cloruro de amonio (16 mg; 0,296 mmoles) en etanol/agua (4:1; 5 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 5 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se mezcló el residuo con acetato de etilo/trietilamina (4:1; 5 ml) para hacerlo hervir a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla y después se filtró a través de una almohadilla de sílice, lavando con acetato de etilo. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el producto deseado que se usó directamente la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se agitó una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (5,22 g, 30,2 mmoles) y 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5,00 g, 33,2 mmoles) (Toronto Research Chemicals; disolución al 5% en benceno) en etanol (151 ml, 30,2 mmoles) en nitrógeno. Se calentó la mezcla a 75°C durante 4 horas y después a temperatura normal durante 2 días. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un residuo sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:4 a 4:6) para proporcionar el producto deseado como un sólido (2,40 g; 30%).

Etapa D: Preparación de ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se añadió hidróxido de litio (0,427 g, 17,8 mmoles) a una suspensión agitada de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (2,40 g, 8,92 mmoles) en 20 ml de una mezcla 4:1 de THF/etanol. Se agitó la mezcla en nitrógeno durante 3 días a temperatura normal. Se ajustó el pH de la mezcla a neutro (por la adición de ácido mineral acuoso) induciendo una precipitación pesada de

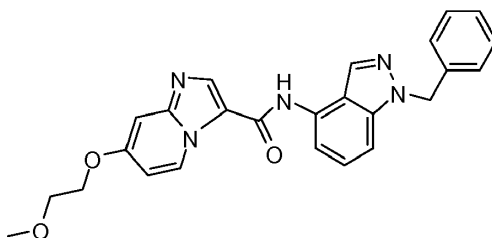


sólidos coloreados de blanco ligeramente oscurecido. Se aislaron los sólidos por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (2,0 g; 93%).

Etapa E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se suspendió ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (200 mg; 0,83 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) con una cantidad catalítica (0,005 ml) de DMF. Se añadió una disolución de cloruro de oxalilo (0,913 mmoles; disolución 2 M en diclorometano). Se agitó la mezcla en un vial sellado (con descarga ocasional para liberar gas) hasta que cesó la efervescencia (aproximadamente 30 minutos). Resultó una suspensión blanca. Se añadió diisopropiltilamina (188 µl; 1,08 mmoles). Resultó una disolución clara. Se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (185 mg; 0,83 mmoles) como una disolución en cloruro de metileno seguido por adición de más diisopropiltilamina (188 µl). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 24 horas. Resultó una suspensión. Se diluyó la mezcla con éter (10 ml) y se recogieron los sólidos por filtración. Se lavó la almohadilla de filtro con éter y agua y se secaron los sólidos a vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (175 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 446, 449 (M+H).

Ejemplo 156

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



Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-nitropiridina (100 g, 630,7 mmoles) y 2-metoxietanol (746,8 ml, 9.461 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno seco. Se enfrió la mezcla con agitación a 0°C utilizando un baño de hielo/agua. Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (81,95 g, 693,8 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo/agua y se agitó la mezcla durante unas 2 horas adicionales a temperatura normal. Se concentró la mezcla a vacío. Se añadió agua (500 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina como un aceite coloreado dorado (115 g).

Etapa B: Preparación de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina: Se combinaron 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (30,0 g; 159,9 mmoles), X-PHOS (3,03 g, 6,356 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,26 g; 2,468 mmoles) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (150 ml). Se desgasó la mezcla por evacuación alternativamente del matraz seguido por carga con nitrógeno seco (tres veces). Se enfrió la mezcla a 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió LHMSD (325 ml, 325,0 mmoles) mediante un embudo de adición al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Se retiró el baño de hielo/agua y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo (60-65°C) durante 1,5 hora. Después de dejar enfriar la mezcla se puso en su lugar un baño de hielo/agua. Se añadió ácido clorhídrico (2 N; 300 ml) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de agitación durante 15 minutos, se transfirió la mezcla a un embudo de separación con la adición de metil t-butil éter (300 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases. Se alcalinizó la fase acuosa por adición de hidróxido de sodio (50%; 10 ml) y después se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos de diclorometano combinados sobre sulfato de sodio y se filtró. Se añadió heptano (300 ml). Se concentró la disolución a vacío a aproximadamente un tercio del volumen inicial. Se añadió heptano (200 ml). La concentración adicional dio como resultado precipitación de sólidos. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavó con heptano (100 ml). Se secaron los sólidos a vacío a 55°C para proporcionar 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina como un sólido blanco ligeramente oscurecido (23,62 g).

Etapa C: Preparación de ácido etil-7-(metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5,00 g; 29,7 mmoles) con etanol (20 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 110 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). Se calentó la mezcla a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido pardo (9 g). Se mezcló el sólido con acetato de etilo (200 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (50 ml) y se agitó para disolverlo. Se separaron las fases y se extrajo la disolución de bicarbonato con más acetato de etilo (50 ml). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido pardo (7,0 g). Se disolvió el material en acetato de etilo y se hizo pasar por una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se concentraron las fracciones que contenían el producto para proporcionar 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color crema (3,77 g).

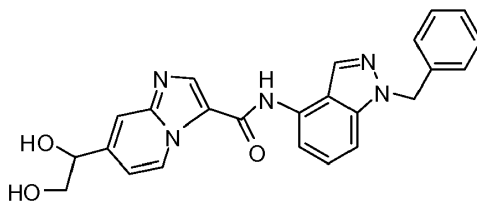
Etapa D: Preparación de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (6,06 g; 22,9 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol

(110 ml) y agua (55 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). Se agitó la mezcla en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40°C durante 22 horas. Se dejó enfriar la mezcla y después se concentró a presión reducida para proporcionar una goma amarilla. Se añadió agua (50 ml) y se agitó la mezcla hasta que fue homogénea. Se añadió ácido clorhídrico (2 N) con agitación para ajustar a pH 3. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo/agua. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (10 ml). Se secó el material a vacío para proporcionar ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (4,90 g).

Etapa E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (50 mg; 0,21 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió una cantidad catalítica (0,005 ml) de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0,23 mmoles; disolución 2 M en cloruro de metileno). Se agitó la mezcla en un vial sellado hasta que cesó la efervescencia (aproximadamente 30 minutos), con descarga ocasional para liberar gas. Se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 155, Etapas A-B; 47 mg; 0,21 mmoles) como una disolución en cloruro de metileno (1 ml) seguido por diisopropiletilamina (33 mg; 0,25 mmoles). Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura normal, tiempo durante el cual se formó una suspensión. Se repartió la mezcla entre agua y cloruro de metileno y se extrajo la suspensión múltiples veces con cloruro de metileno. Se concentraron las fases orgánicas combinadas (que contenían sólidos suspendidos) a presión reducida. Se trituró el material sólido resultante con éter y se recogió por filtración. Se lavaron los sólidos con éter, agua y después éter de nuevo. Se secó el material a vacío para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido (67 mg). MS (APCI), m/z = 442,2 (M+H).

Ejemplo 157

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1,2-dihidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-bromopiridin-2-amina (10,0 g, 0,06 moles) con etanol (50 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 222 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). Se calentó la mezcla a 60°C en nitrógeno durante 5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido pardo. Se mezcló el sólido con acetato de etilo (500 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (200 ml) y se agitó para disolverlo. Se separaron las fases y se extrajo además la disolución de bicarbonato con acetato de etilo (100 ml). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. Se disolvió el material bruto en acetato de etilo y se hizo pasar por una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (15 g).

Etapa B: Preparación de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se añadió 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (15 g, 56 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (3 g, 71,4 mmoles) en disolución de tetrahydrofurano/etanol/agua (1:2:1, 560 ml totales). Después de agitación a temperatura normal durante la noche, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar una goma amarilla. Se añadió agua (300 ml) y diclorometano y se separaron las fases. Se enfrió la capa acuosa en un baño de hielo-agua antes de ajustar el pH a 3 usando ácido sulfúrico 2 N. Precipitó el producto y se recogió por filtración y se lavó con una cantidad pequeña de agua (50 ml) antes de secar a vacío para proporcionar ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco ligeramente oscurecido (8,3 g).

Etapa C: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (42 mg; 0,17 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes; disolución 2 M en diclorometano) seguido por una cantidad catalítica de DMF. Se agitó la mezcla en un envase sellado agitado hasta que se detuvo la efervescencia, con descarga ocasional para liberar gas. Se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 155, Etapas A-B; 39 mg; 0,17 mmoles) seguido por diisopropiletilamina (2 equivalentes). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 2 días. Se diluyó la mezcla con metanol y se recogieron los sólidos por filtración y se lavó dos veces con disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M, agua y éter. Se secaron después los sólidos para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco ligeramente oscurecido (53 mg).

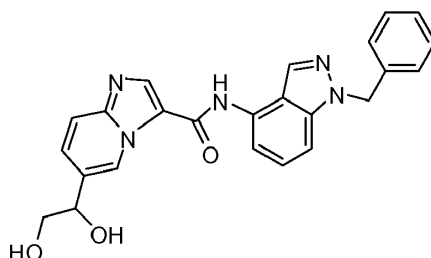
Etapa D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se mezcló una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (50 mg; 0,112 mmoles), tributilvinilestano (43 mg; 0,13 mmoles) y fluoruro de cesio (34 mg; 0,22 mmoles) con DMF (1 ml) en nitrógeno. Se añadió cloruro de paladio (II) (0,8 mg; 0,005 mmoles), tri-terc-butilfosfina (18 mg; 0,009 mmoles) y yoduro de cobre

(l) (1,7 mg; 0,009 mmoles) y se purgó con la mezcla con nitrógeno y después se calentó en un recipiente sellado a 45 °C durante 16 horas. Se añadió la mezcla a agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secó (sulfato de sodio) y se filtró a través de una almohadilla de sílice. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido blanco que se trituró con éter para proporcionar el producto deseado (27 mg) de suficiente pureza para llevar a la siguiente etapa.

5 Etapa E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1,2-dihidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (27 mg; 0,069 mmoles) en acetona/agua (3:2; 1 ml) se añadió tetróxido de osmio (0,1 equivalentes como una disolución al 2% en t-butanol) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,2 equivalentes como una disolución al 50% en agua). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante varios días. Se añadieron alícuotas adicionales de tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina a intervalos hasta que se completó la reacción por LC. Se añadió la mezcla a agua y se extrajo en acetato de etilo. Se aisló algo de material insoluble por filtración. Se combinaron los extractos, se concentró a vacío y se combinó con los sólidos aislados por filtración. Se purificó el material combinado por cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con diclorometano/etanol/hidróxido de amonio (100:20:0,5) para proporcionar el producto deseado (2,6 mg). MS (APCI), m/z = 428,2 (M+H).

#### Ejemplo 158

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-(1,2-dihidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

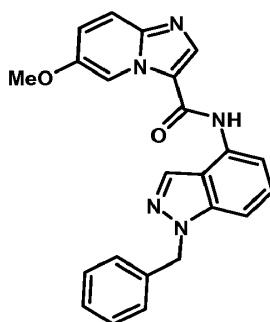


20 Etapa A: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 155; 75 mg; 0,168 mmoles), tributil(vinil)estannano (59 mg; 0,185 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2,3 mg; 0,0025 mmoles), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (2,6 mg; 0,0050 mmoles) y fluoruro de cesio (56 mg; 0,37 mmoles) en NMP en nitrógeno a 60°C durante 5 horas. Se añadieron cantidades adicionales de los catalizadores de paladio y el tributil(vinil)estaño (cantidades similares a las añadidas inicialmente) y se calentó la mezcla durante unas 12 horas adicionales. Se añadió la mezcla a agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera y se secaron (sulfato de sodio). Se concentró la disolución filtrada a presión reducida. Se purificó el material por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar el producto deseado como un aceite (66 mg) que solidificó dejándolo en reposo.

30 Etapa B: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-(1,2-dihidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (63 mg; 0,16 mmoles), tetróxido de osmio (0,008 mmoles; disolución al 2,5% en t-butanol) y N-óxido de N-metilmorfolina (21 mg; 0,18 mmoles) en acetona/agua (3:2; 1 ml) a temperatura normal durante 24 horas. Se añadió tetróxido de osmio adicional (250 µl de una disolución al 2,5% en t-butanol) y se agitó la mezcla durante unas 24 horas adicionales. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se aislaron los sólidos por filtración. Se purificó el material por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido (3,6 mg). MS (APCI), m/z = 428,2 (M+H).

#### Ejemplo 159

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de ácido 6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Preparado según el método del Ejemplo 152, Etapas A-B reemplazando 2-aminoisonicotinonitrilo con 5-metoxipiridin-2-amina.

5 Etapa B: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: A una disolución de 4-nitro-1H-indazol (0,500 g, 3,06 mmoles) en acetona (0,4 M, 7,5 ml) enfriada a 0°C se añadió KOH (0,258 g, 4,60 mmoles). Después de 15 minutos a 0 °C, se añadió (bromometil)benceno (0,400 ml, 3,37 mmoles). Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura normal durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna (50% de EtOAc/hexanos) proporcionando 256 mg (33%) del compuesto del título.

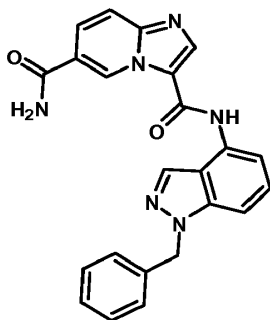
10 Etapa C: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se absorbió 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (672 mg, 2,65 mmoles) en 26 ml de EtOH/agua (4:1) y se trató con NH<sub>4</sub>Cl (0,5 equivalentes) y polvo de Fe (10 equivalentes). La reacción se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas. Se concentró la reacción a presión reducida, se diluyó con EtOAc:Et<sub>3</sub>N (4:1) y se agitó durante dos horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre papel GF/F y se concentró para proporcionar un aceite viscoso, pardo. Se purificó este material bruto por cromatografía de columna (30% de EtOAc/hexanos), que proporciona 363 mg (61%) del compuesto del título.

15 Etapa D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió ácido 6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (29,5 mg, 0,154 mmoles) en DCM. Se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes) seguido por una gota de DMF. Se agitó la reacción a temperatura normal hasta que cesó el burbujeo y después se añadió 1-bencil-1H-indazol-4-amina (34,3 mg, 0,154 mmoles) seguido por DIEA (1,2 equivalentes). Se agitó la reacción a temperatura normal durante la noche. Se concentró la reacción, se trituró con éter y se purificó por TLC preparativa (1 mm) eluyendo con 10 % de MeOH/DCM para proporcionar 15 mg (25%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 398,3 (M+H).

20

#### Ejemplo 160

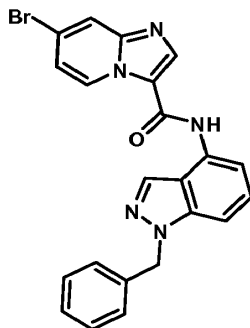
Preparación de N3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida



25 Preparada según el método del Ejemplo 159, reemplazando ácido 6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. MS (ES+APCI) m/z = 411,3 (M+H).

#### Ejemplo 161

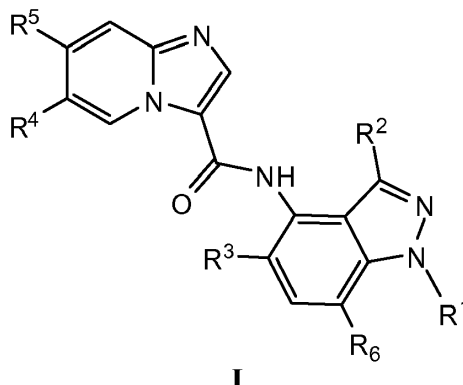
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el método del Ejemplo 159, reemplazando ácido 6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula I general:



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

- 5  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1(\text{CH}_2)_m-$ ,  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetAr}^3\text{CH}_2-$ , (cicloalquil C3-6)- $\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetCyc}^1\text{CH}_2-$ ,  $\text{Ar}^1(\text{CH}_2)_n-$  o (N-alkuil C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2-$ ;

$\text{hetAr}^1$  es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-6), alcoxi (C1-4), halógeno,  $\text{CF}_3$  o cicloalquilo (C3-6);

- 10  $m$  es 0, 1 ó 2;

$\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6);

$\text{hetAr}^3$  es un anillo heteroarílico 5,6-condensado, bicíclico, que tiene dos átomos de nitrógeno de anillo;

- 15  $\text{hetCyc}^1$  es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con  $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C1-6})$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-6})$ ;

$\text{Ar}^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo (C1-6), CN,  $\text{CF}_3$ , OH, alcoxi (C1-6),  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-6})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$  o benciloxi;

$\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son independientemente H o alquilo (C1-6);

- 20  $n$  es 0, 1 ó 2;

$\text{R}^2$  es H, F, Cl o  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^3$  es H, F o Cl;

$\text{R}^4$  es H, CN, F, Cl, Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH o  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^5$  se selecciona de:

- 25 H,

halógeno,

CN,

OH,

$\text{hetAr}^4$ ,

- 30  $\text{hetAr}^5$ ,

$\text{hetCyc}^2$ ,

$\text{hetCyc}^3(\text{alquil C1-4})-$ ,

- hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4),  
 hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4),  
 (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4),  
 hidroxialcoxi (C1-6),  
 5 dihidroxialcoxi (C2-6),  
 alcoxi (C1-6),  
 [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4),  
 [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4),  
 [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4),  
 10 (alquil C1-4)C(=O)-,  
 hidroxialquilo (C1-6),  
 dihidroxialquilo (C2-6),  
 [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4),  
 N-(alquil C1-3)piridinona,  
 15 hetAr<sup>6</sup>,  
 hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-,  
 (hetCyc<sup>7</sup>)-O-,  
 hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4),  
 difluoroaminoalcoxi (C1-4),  
 20 [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4),  
 (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio-,  
 (alquil C1-4)OC(=O)- o  
 R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NC(=O)-;

25 hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>;

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

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

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

35 hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) y halógeno;

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

- hetCyc<sup>5</sup> es un espiroheterociclo que tiene 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en el que hetCyc<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo (C1-6);
- hetCyc<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6);
- 5 hetCyc<sup>7</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos N de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y OH;
- hetCyc<sup>8</sup> es un anillo heterocíclico de 8 miembros de puente que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C1-6);
- 10 R<sup>c</sup> es H o alquilo (C1-4);
- R<sup>d</sup> es alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4) o [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4);
- hetCyc<sup>10</sup> es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo N del anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6) y
- R<sup>6</sup> es H o Cl.
- 15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>-.
3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde m es 1.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, Ar<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o (N-alquil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>-.
- 20 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R<sup>5</sup> se selecciona de: H, halógeno, CN, OH, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), dihidroxialcoxi (C2-6), alcoxi (C1-6), [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-6), dihidroxialquilo (C2-6), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi (C1-4) y N-(alquil C1-3)piridinona.
- 25 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4) o hetCyc<sup>5</sup>alcoxi (C1-4).
8. Un compuesto según la reivindicación 7, donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4).
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R<sup>2</sup> es H.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R<sup>2</sup> es F o Cl.
- 30 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R<sup>3</sup> es H.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R<sup>3</sup> es F o Cl.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R<sup>4</sup> es H.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R<sup>6</sup> es H.
- 35 16. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 7-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- 7-(2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-Isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 N-(1-((1-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 N-(1-((1-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1 H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 (S)-N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 45 (R)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;



- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 (S)-N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(1-((6-sec-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-propilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-isobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 45 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)carbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 7-(2-hidroxi)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 7-(2,3-dihidroxi)propoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 6-ciano-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 7-hidroxi-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(dimetilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(2-hidroxi)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 7-(2-(2-metoxi)etilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(1-(2-hidroxi)etilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(1-hidroxi)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-acetil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(2-metoxi)etoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 7-(2-metoxi)etoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(ciclopropil)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 N-(3-metil-1-((2-metilthiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo;
- N-(1-(3-carbamoilbencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-Metoxietoxi)-N-(1-(3-(metilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 3-((4-(7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo;
- N-(1-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(3-cianobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 N-(5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 N-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;

- (R)-3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terci-butilo;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 4-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terci-butilo;
- 10 2-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de terci-butilo;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(3-hidroxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 7-(2-Metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-(3-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(3-metilbencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-metiliazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

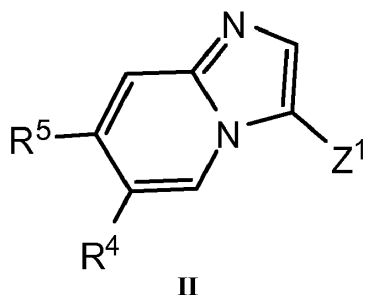
- 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1,2-dihidroxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-(1,2-dihidroxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 N3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida;  
 N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

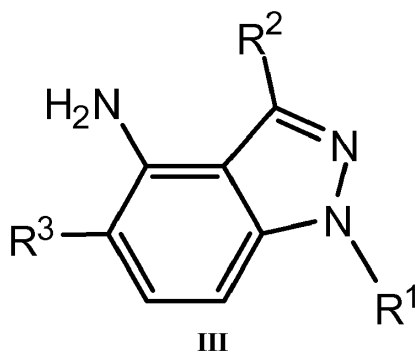
18. Un compuesto de la Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, dolor y quemaduras en un mamífero.

19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar un correspondiente compuesto de la fórmula II

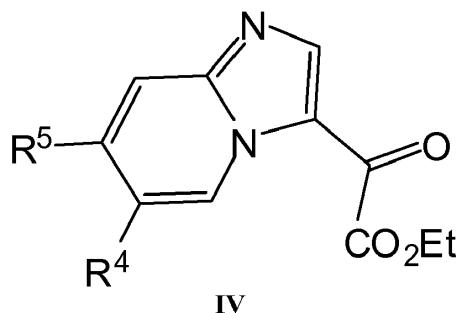


donde Z<sup>1</sup> es COOH o un derivado reactivo del mismo con un correspondiente compuesto de la fórmula III

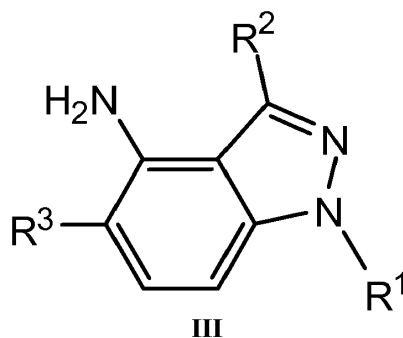


25 en presencia de un reactivo de acoplamiento o

(b) acoplar un correspondiente compuesto de la fórmula IV

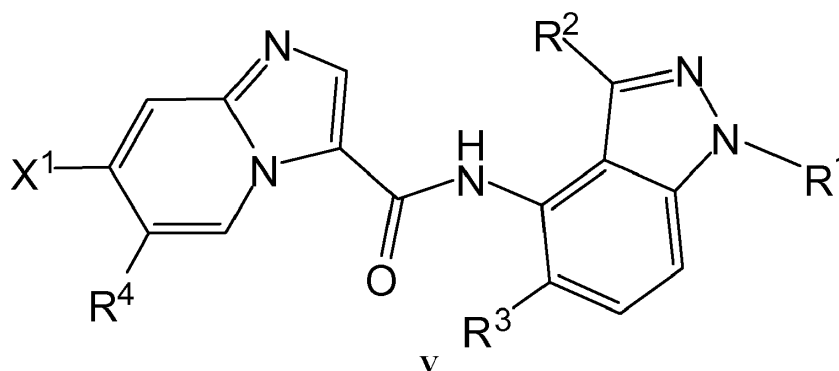


con un compuesto de la fórmula III



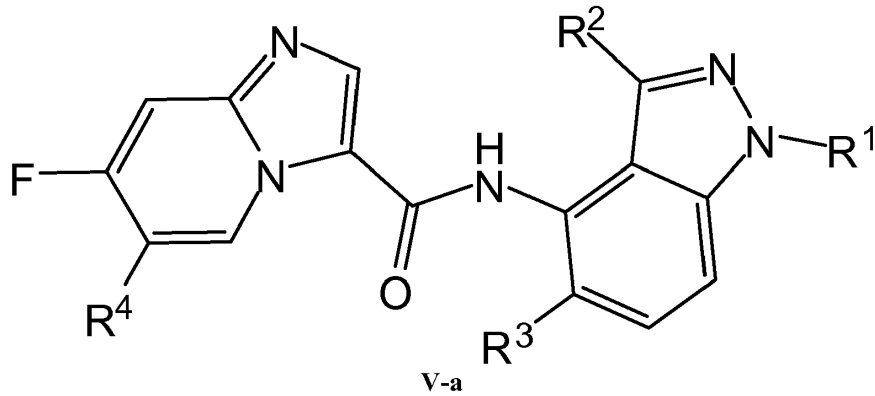
5 en presencia de una base: o

(c) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alcoxi (C1-4), (hetCyc<sup>7</sup>)-O-, hetCyc<sup>8</sup>alcoxi (C1-4), hidroxialcoxi (C1-6), difluoroaminoalcoxi (C1-4) o [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalcoxi (C1-4), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula V



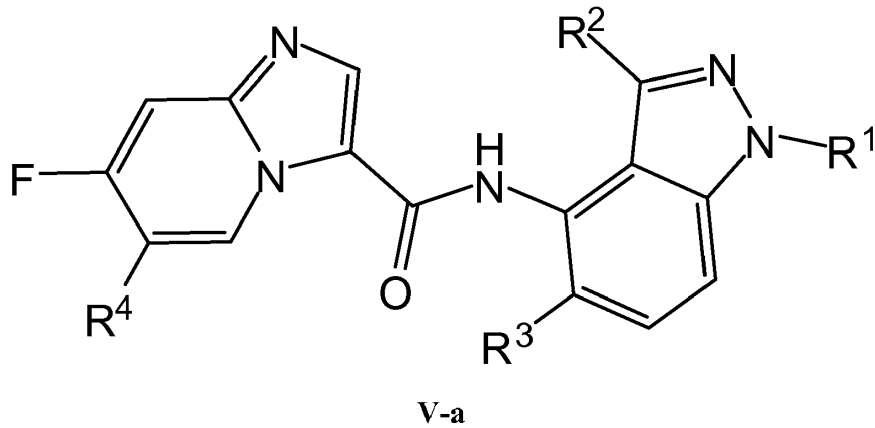
10 donde X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto con la fórmula R<sup>5a</sup>-O- donde R<sup>5a</sup> es hetCyc<sup>4</sup>alquil (C1-4)-OH, hetCyc<sup>7</sup>-OH, hetCyc<sup>8</sup>alquil (C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-alquil (C1-6)-OH, difluoroaminoalquil (C1-4)-OH o [(alcoxi C1-4)carbonilamido]difluoroalquil (C1-4)-OH, respectivamente, en presencia de una base, donde P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo o

(d) para un compuesto de la Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^2$  donde  $\text{hetCyc}^2$  es un radical de nitrógeno, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V-a**



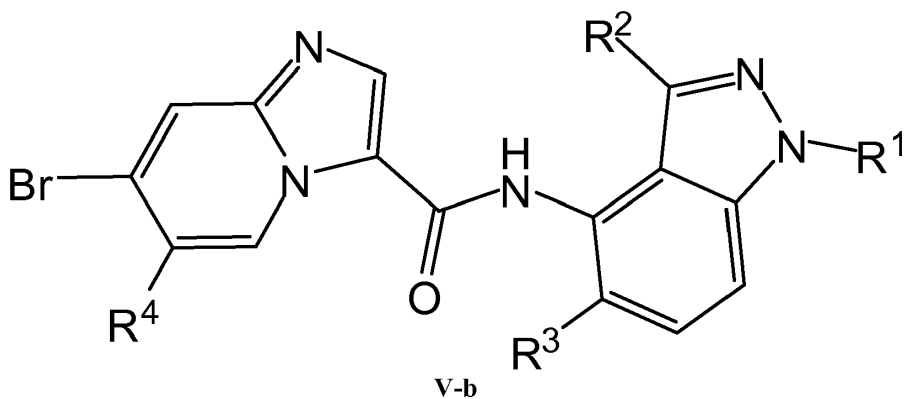
con un compuesto con la fórmula  $\text{hetCyc}^2\text{-H}$  o

5 (e) para un compuesto de la Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetAr}^4$  en el que  $\text{hetAr}^4$  es un radical de nitrógeno, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V-a**

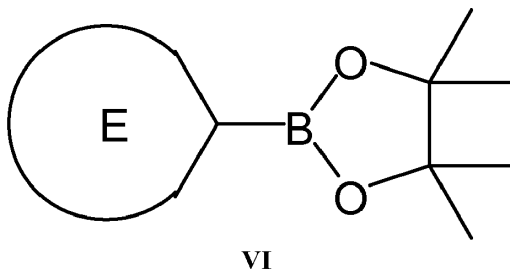


con un compuesto con la fórmula  $\text{hetAr}^4\text{-H}$  en presencia de una base o

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

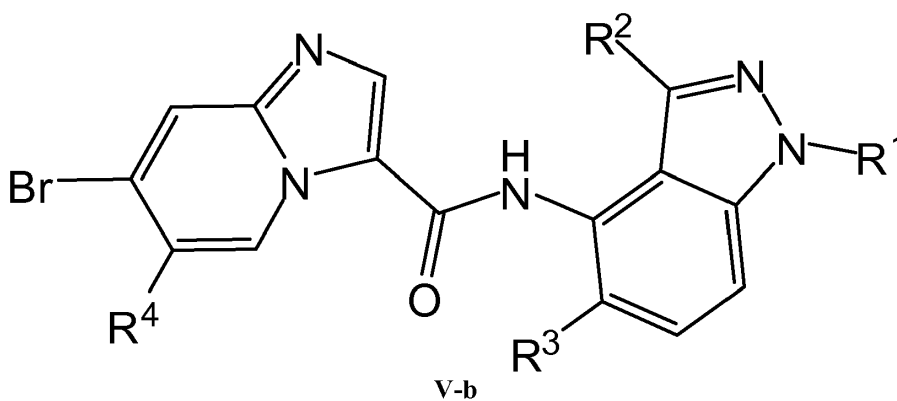


con un compuesto con la fórmula VI



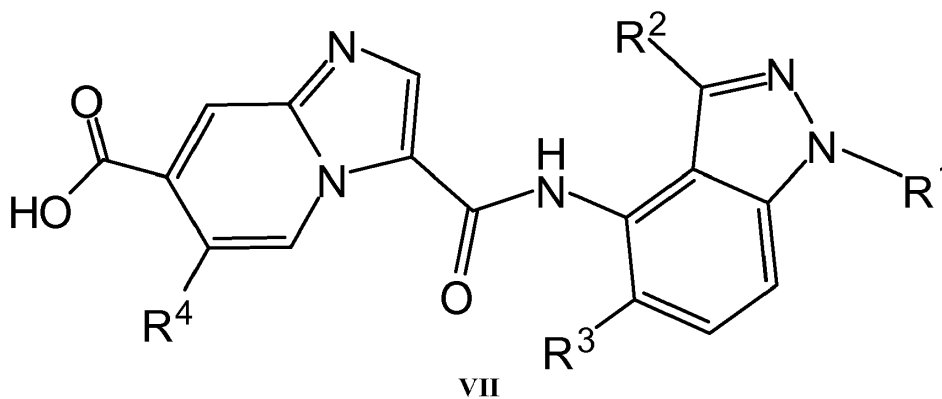
donde Anillo E es un radical ligado a carbono seleccionado de: hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>5</sup> y N-(alquil C1-3)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base o

- 5 (g) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup> o hetAr<sup>6</sup> donde hetAr<sup>4</sup> y hetAr<sup>6</sup> son radicales carbonados, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula V-b



con un compuesto con la fórmula hetAr<sup>4</sup>-H o hetAr<sup>6</sup>-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando o

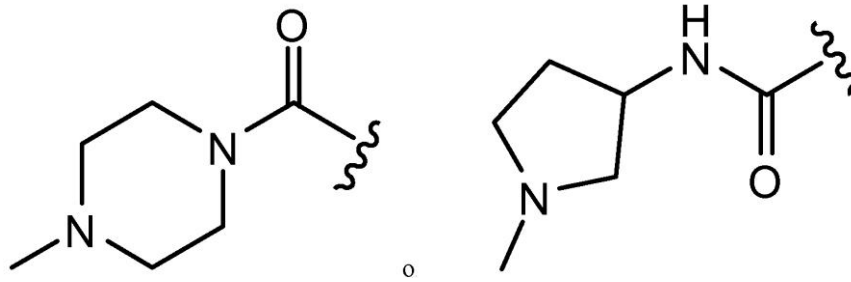
- 10 (h) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>6</sup>C(=O)-, hacer reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula VII



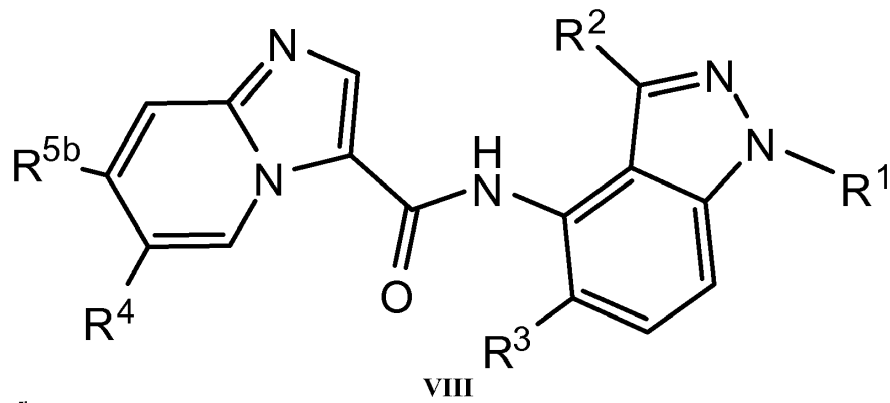
con un compuesto con la fórmula hetCyc<sup>6</sup>-H en presencia de un reactivo de acoplamiento o



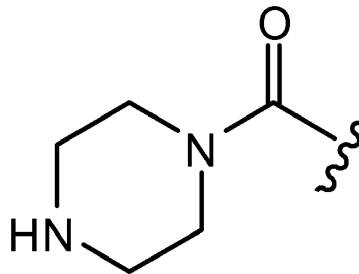
(i) para un compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> tiene la estructura:



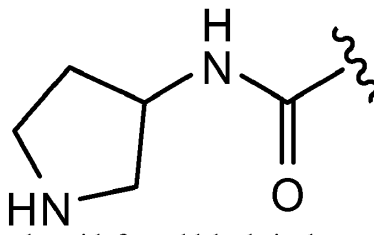
hacer reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula VIII



5 donde R<sup>5b</sup> es



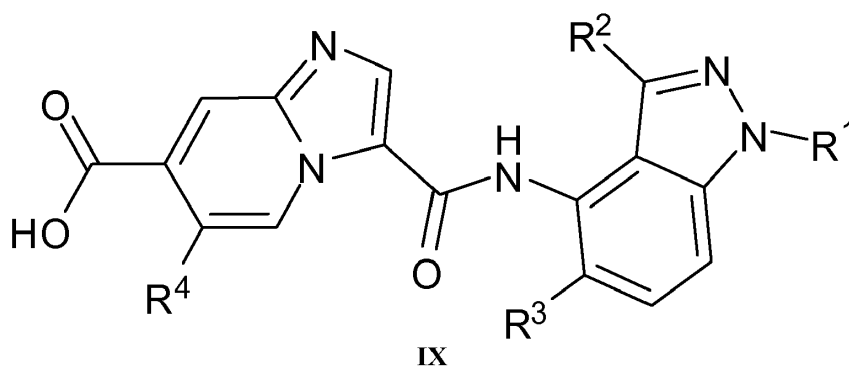
o



respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente reductor o

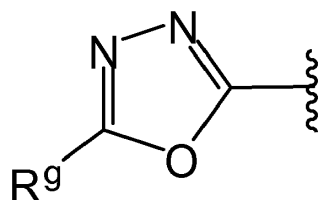
10

(j) para un compuesto de la Fórmula I donde  $R^5$  es  $R^cR^dNC(=O)-$ , hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula IX

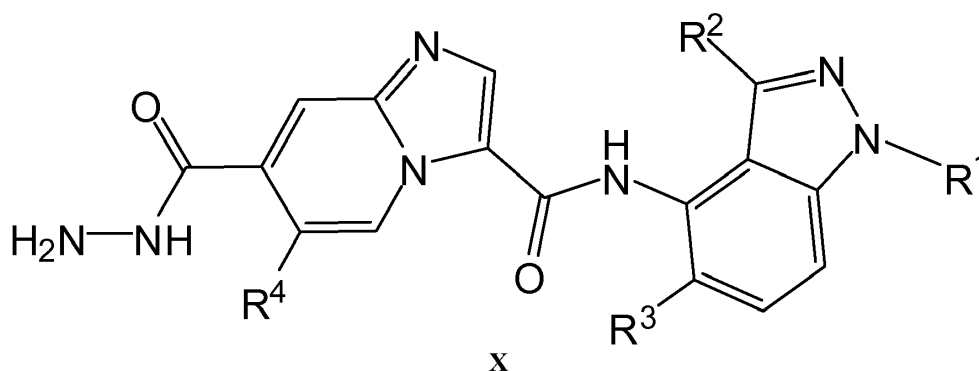


con un compuesto con la fórmula  $R^cR^dNH$  en presencia de un agente de acoplamiento o

5 (k) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es un sustituyente de oxadiazol con la fórmula:

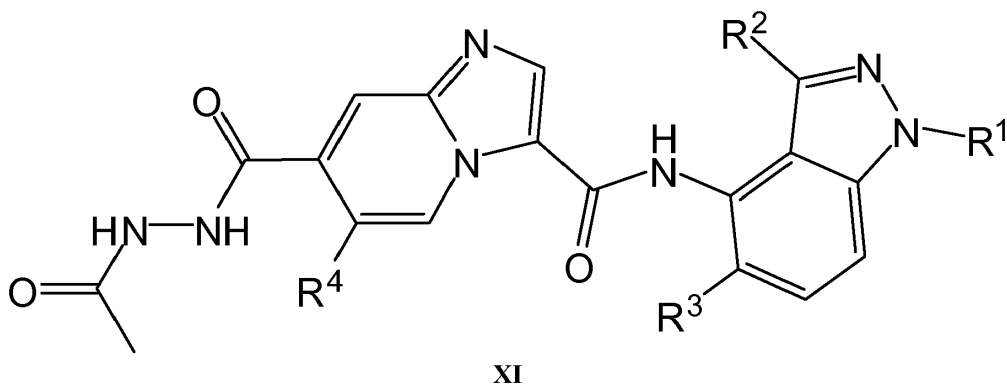


donde  $R^9$  es H o Me, ciclar un correspondiente compuesto con la fórmula X



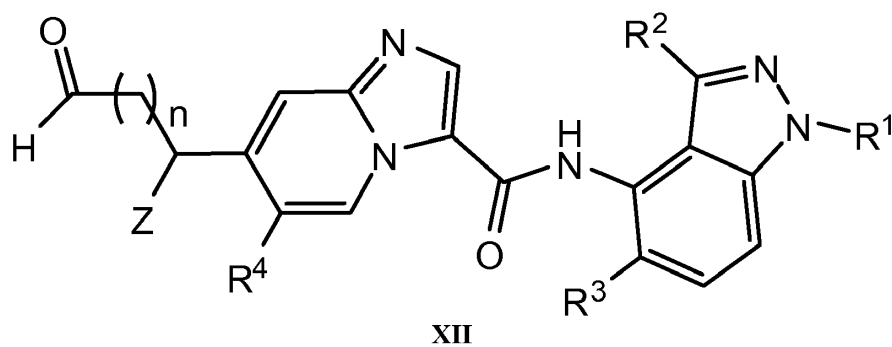
en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente o

10 (l) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclar un correspondiente compuesto con la fórmula XI



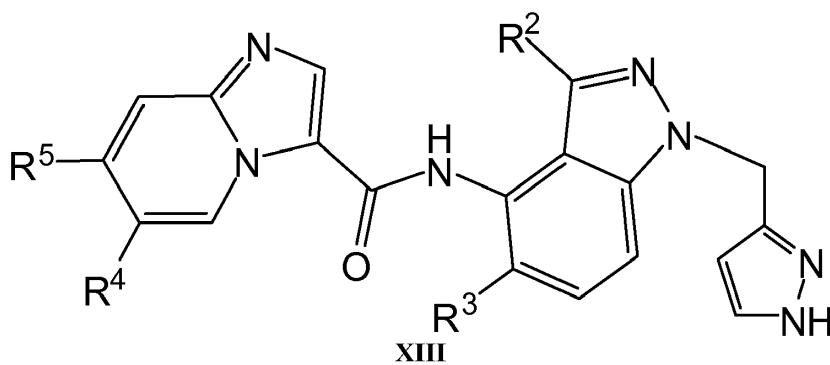
en presencia de  $P_2S_5$  o

(m) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3$ (alquilo C1-2)- donde  $\text{hetCyc}^3$  es un radical de nitrógeno, [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-2) o [hidroxialquil (C2-4)]aminoalquilo (C1-2), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula XII



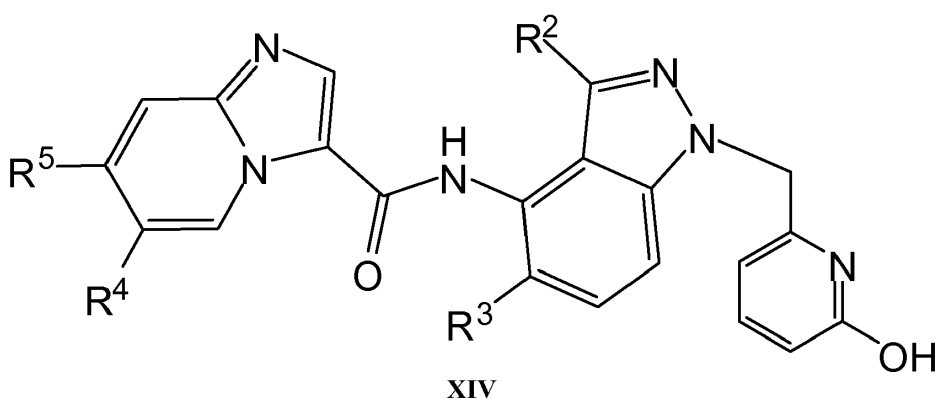
5 donde n es 0 ó 1 y Z es H o Me, con  $\text{hetCyc}^3\text{-H}$ , [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)] $\text{NH}_2$  o [hidroxialquil (C2-4)] $\text{NH}_2$ , respectivamente, en presencia de un agente reductor o

(n) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^1$  es  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2\text{-}$  y  $\text{hetAr}^2$  es un anillo de pirazolilo con un átomo N del anillo sustituido con un sustituyente seleccionado de o alquilo (C1-6)-, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula XIII



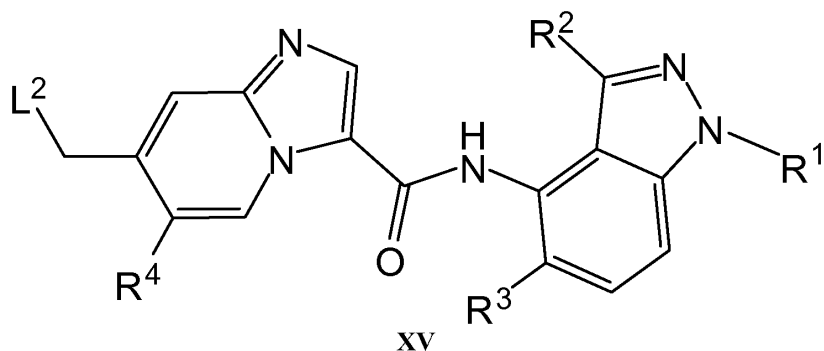
10 con un compuesto con la fórmula alquilo (C1-6)- $X^2$ , respectivamente, en el que  $X^2$  es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(o) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^1$  es N-(alquil C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2\text{-}$ , acoplar un correspondiente compuesto con la fórmula XIV



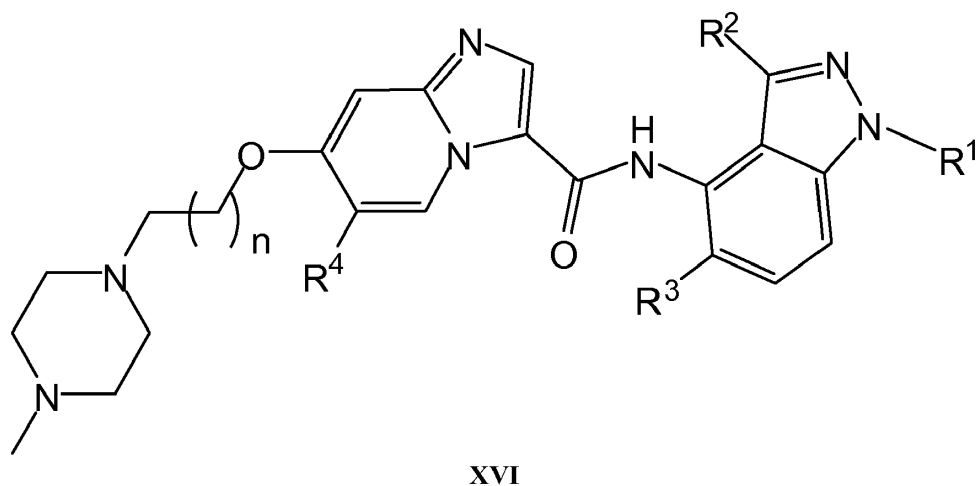
15 con (alquil C1-3)- $L^1$  donde  $L^1$  es un grupo o átomo saliente en presencia de una base o

(p) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3\text{CH}_2^-$  donde  $\text{hetCyc}^3$  es un radical de nitrógeno, acoplar un correspondiente compuesto con la fórmula **XV**



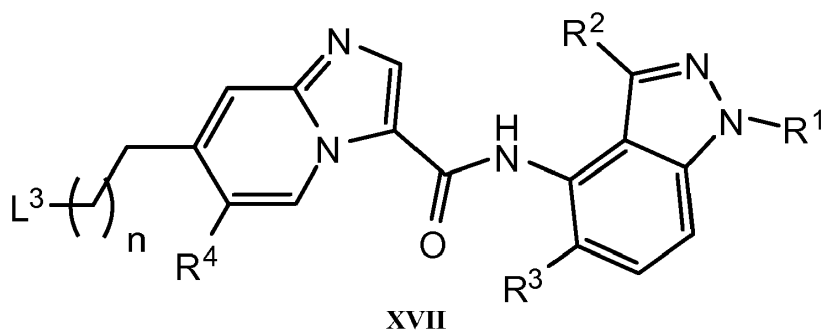
donde  $L^2$  es un grupo saliente con un compuesto con la fórmula  $\text{hetCyc}^3\text{-H}$  en presencia de una base; o

5 (q) para un compuesto de la Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^4\text{alcoxi}$  (C1-4) y  $\text{hetCyc}^4$  es N-metilpiperazin-1-óxido, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de la Fórmula **XVI**



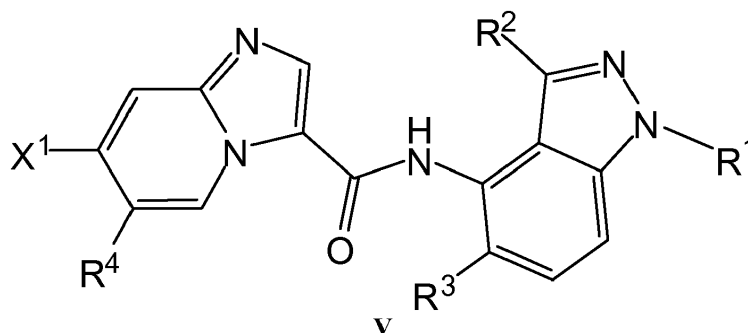
donde n es 0, 1, 2 ó 3, con un agente oxidante o

10 (r) para un compuesto de la Fórmula I en el que  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^3(\text{alquil C1-4})^-$  donde  $\text{hetCyc}^3$  es un radical de nitrógeno, hacer reaccionar un correspondiente compuesto con la fórmula **XVII**



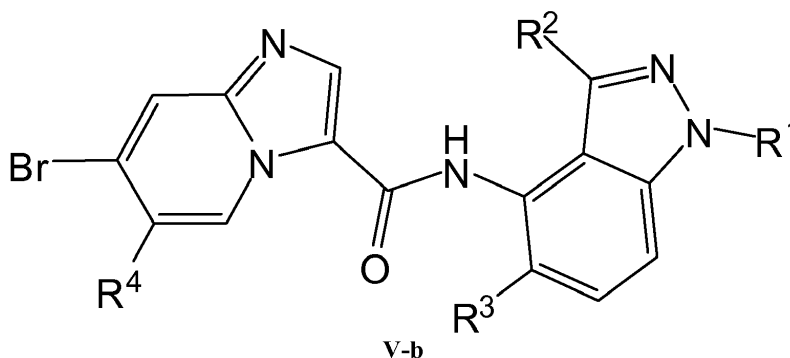
donde n es 0, 1, 2 ó 3 y  $L^3$  es un grupo saliente, con un correspondiente compuesto con la fórmula  $\text{hetCyc}^3$  en presencia de una base o

(s) para compuesto de la Fórmula I donde R<sup>5</sup> es (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)tio-, acoplar un correspondiente compuesto con la fórmula V

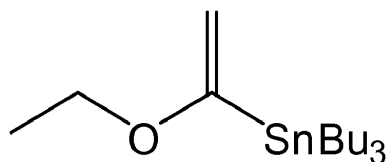


donde X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto con la fórmula (alquil C1-4)C(=O)NHalquil (C2-4)-SH en presencia de una base o

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

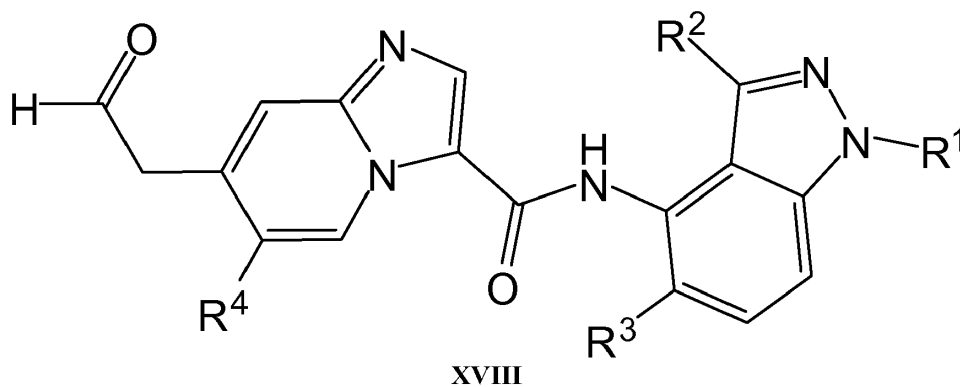


con un compuesto con la fórmula



10 en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido por tratamiento con ácido o

(u) para un compuesto de la Fórmula I en el que R<sup>5</sup> es HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, tratar un correspondiente compuesto con la fórmula XVIII



con un agente reductor y

15 retirar todo grupo protector si se desea y formar una sal del mismo si se desea.