

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 048**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12772493 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2751108**

54 Título: **Derivados de heterociclo bicíclico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**

30 Prioridad:

01.09.2011 US 201161530049 P

06.08.2012 US 201261680119 P

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

03.10.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BRUCE, IAN;

CHAMOIN, SYLVIE;

COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL;

FURET, PASCAL;

FURMINGER, VIKKI;

LEWIS, SARAH;

LOREN, JON CHRISTOPHER;

MOLTENI, VALENTINA;

SAUNDERS, ALEX MICHAEL;

SHAW, DUNCAN;

SVIRIDENKO, LILYA;

THOMSON, CHRISTOPHER;

YEH, VINCE;

JANUS, DIANA y

WEST, RYAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 585 048 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

Derivados de heterociclo bicíclico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de heterociclo bicíclico, su preparación, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente, la presente invención se refiere a su uso en la inhibición de la actividad biológica mediada por el receptor de PDGF.

Antecedentes

10 Las proteínas quinasas (PK) son un amplio conjunto de transferasas fosforilo estructuralmente relacionadas que tienen estructuras altamente conservadas y funciones catalíticas. Las proteínas quinasas son componentes enzimáticos de las rutas de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal del ATP al grupo hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y/o treonina de las proteínas, y por lo tanto se clasifican en familias por los sustratos que fosforilan: proteína tirosina quinasas (PTK) y proteína serina/treonina quinasas.

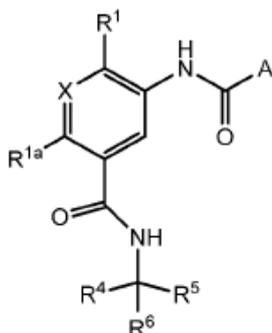
15 Las proteínas quinasas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y la diferenciación celular y son responsables para el control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en donde las proteínas quinasas son mediadores clave de las señales celulares que conducen a la generación de factores de crecimiento y citoquinas. La sobreexpresión o expresión inapropiada de quinasas normales o mutantes de la proteína juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos que incluyen, trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos inflamatorios tales como artritis, enfermedades óseas como osteoporosis, trastornos metabólicos tales como diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como angiogénesis, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, restenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales, y fúngicas.

20 Los agentes de la invención actúan como inhibidores de la quinasa del PDGFR, quinasa c-Kit y receptor relacionado y las tirosinas quinasas sin receptor. PDGFR se activa por la unión del factor de crecimiento PDGF con la porción extracelular del receptor. Tras la activación, el PDGFR fosforila muchas proteínas sustrato y controla una amplia variedad de funciones celulares incluyendo la proliferación y la migración. PDGFR media estos efectos en múltiples tipos de células incluyendo los del linaje mesenquimal, fibroblastos, células del músculo liso vascular y pericitos.

25 Se espera que la inhibición de quinasa del PDGFR sea un objetivo útil para el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares, pulmonares, de remodelación de tejidos e hipertróficos, muchos cánceres y otras indicaciones en las que PDGF conduce a respuestas funcionales contribuyen a patología, incluyendo PAH. PDGFR, ligandos de PDGFR y PDGFR fosforilado, activado se encuentra en las células musculares lisas proliferantes que comprende las lesiones en la vasculatura pulmonar de los pacientes con PAH y modelos animales de PAH. Además, se ha demostrado que el inhibidor de la tirosina quinasa Gleevec® es eficaz en el tratamiento de la PAH clínicamente y en modelos de PAH preclínicos. Otros objetivos inhibidos por los agentes de la invención pueden contribuir a la eficacia de los agentes en la PAH, asma y otras indicaciones. Por ejemplo, la inhibición de c-kit contribuye al agotamiento de los mastocitos y es beneficioso en el tratamiento de modelos preclínicos de asma.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la invención, la Realización 1, se proporciona un compuesto de fórmula (I);

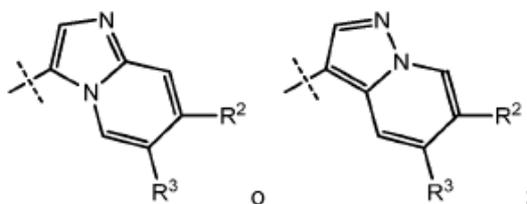


(I)

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

A es



R¹ es alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; CN; o halógeno;

5 R^{1a} es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

X es N o CH;

10 R² es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; - (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

15 R³ es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹, o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; - (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

20 cada Z^a es independientemente OH; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; -O-arilo C₆; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o -NR^{19a}R^{21a}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R^{19a}, -NR^{19a}R^{21a} o alcoxi C₁-C₄; NR^{18a}C(O)R^{21a}; -C(O)NR^{19a}R^{21a}; -NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}; -NR^{19a}R^{21a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)OR^{18a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)R^{19a}; oxo; CN; NO₂; halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

25 R⁴ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

30 R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR¹⁹R²¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; y -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; en donde el -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

35 cada Z es independientemente seleccionado de OH; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o -NR¹⁹R²¹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R¹⁸, -NR¹⁹R²¹ o alcoxi C₁-C₄; -NR¹⁸C(O)R¹⁹; -C(O)NR¹⁹R²¹; -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹; -NR¹⁹R²¹; (alquilo C₀-C₄)-C(O)OR¹⁹; (alquilo C₀-C₄)-C(O)R¹⁹; oxo; CN; NO₂; halógeno y (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

40 R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente seleccionado de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

R⁹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por

uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

- 5 R¹⁵ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈; haloalquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde los grupos cicloalquilo, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R^{18a} es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

- 10 R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

- 15 R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

- 20 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

- 25 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄ y C(O)Oalquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

30 Definiciones

Para los fines de la interpretación de esta memoria descriptiva, las definiciones siguientes se aplicarán a y siempre que se proceda, los términos utilizados en singular incluirán el también plural y viceversa.

- 35 Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo totalmente saturada ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga lo contrario, alquilo se refiere a unidades estructurales de hidrocarburo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2 dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo o n-octilo.

- 40 Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se ha definido anteriormente en este documento. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi y similares. Por lo general, los grupos alcoxi tienen aproximadamente de 1-6, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

- 45 Como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento que está sustituido por uno o más grupos halo como se define en este documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo o incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Por lo general, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 5, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos halo.

Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos bicíclicos o tricíclicos monocíclicos saturados o insaturados, de 3-10 átomos de carbono. A menos que se disponga lo contrario cicloalquilo se

5 refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo. Grupos hidrocarburos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Grupos hidrocarburos bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, o biciclo [2.2.2] octilo.

El término "alquinilo C₂₋₈" como se utiliza en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple carbono a carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo.

10 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-14 átomos de carbono en la parte del anillo. Por lo general, el arilo es arilo monocíclico o bicíclico que tiene 6-14 átomos de carbono e incluye un anillo aromático fusionado a un anillo de hidrocarburo no aromático. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, indano, naftilo o tetrahidronaftilo.

Como se utiliza en este documento, el término "ariloxi" se refiere a tanto un grupo -O-arilo como un grupo -O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en este documento.

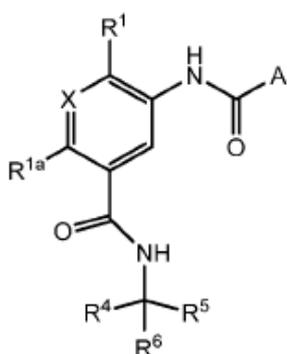
15 Como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos en el anillo único, grupos en el anillo condensados y grupos puenteados. Ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 2,3-dihidrobenzofurano o tiazol.

"Heteroarilo" es un subconjunto de heterociclilo, en donde "heteroarilos" son completamente insaturados (aromáticos). Ejemplos de tales grupos son piridina y pirazina.

Como se utiliza en este documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

30 Diversas realizaciones de la invención se describen en este documento. Será reconocido que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Realización 2: Un compuesto de fórmula (I);

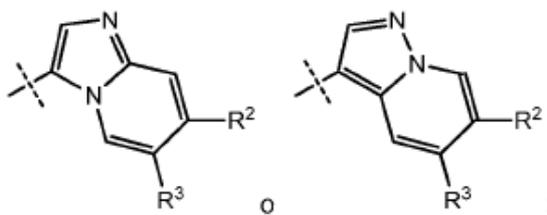


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 en donde,

A es



R¹ es alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; CN; o halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

X es N o CH;

5 R² es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR^{9R11} u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

15 R³ es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR^{9R11}, o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR^{9R11} u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

20 cada Z^a es independientemente OH; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o -NR^{19aR21a}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R^{19a}, -NR^{19aR21a} o alcoxi C₁-C₄; -NR^{18a}C(O)R^{21a}; -C(O)NR^{19aR21a}; -NR^{18a}C(O)NR^{19aR21a}; -NR^{19aR21a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)OR^{18a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)R^{19a}; oxo; CN; NO₂; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; o -O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros); en donde el (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆, O-arilo C₆, -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros y -O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros) son cada uno opcionalmente sustituido por OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R⁴ es H;

25 R⁵ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

30 R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ o -NR^{19R21}; haloalquilo C₁-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR^{19R21}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

35 cada Z es independientemente seleccionado de (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₆, CN o -NR^{19R21}; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más -NR^{19R21} o alcoxi C₁-C₄; -NR^{19R21}; (alquilo C₀-C₄)-C(O)R¹⁹; CN; halógeno y (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

40 R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente seleccionado de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

45 R⁹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹⁵ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈; haloalquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y (-alquilo C₀-C₄)-grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈, (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y (-alquilo C₀-C₄)-grupos heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

5 R^{18a} es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄,-NR²²R²³, u OH; haloalquilo C₁-C₆; (-alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; - (alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (-alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

10

15

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; (-alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (-alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆; o R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ y C(O)Oalquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆; y

20

25

R²² y R²³ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆.

Realización 3: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la realización 1 o la realización 2, en donde R¹ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN o halógeno.

30 Realización 4: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R¹ es alquilo C₁-C₄ o halógeno.

Realización 5: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R¹ es metilo o halógeno.

35 Realización 6: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R¹ es metilo o F.

Realización 7: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{1a} es H, metilo o F; particularmente R^{1a} es H.

Realización 8: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde X es N.

40 Realización 9: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde X es CH.

Realización 10: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₂-C₆ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; (-alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; (-alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; (-alquilo C₀-C₄)-C(O)NR¹⁹R²¹; (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o (-alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₆, (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y (-alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.

45

Realización 11: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₂-C₆ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹, o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; (-alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; (-alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; (-alquilo C₀-C₄)-C(O)NR¹⁹R²¹; (-alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o (-alquilo C₀-C₄)-

50

heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z_a.

5 Realización 12: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NR^{9R11}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR^{9R11} u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{9R11}; fenilo; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z_a.

10 Realización 13: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NH₂; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más -NR^{9R11} u OH; F; Br; -(alquilo C₁-C₂)-NR^{9R11}; -C(O)NR^{9R11}; fenilo; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z_a.

15 Realización 14: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NH₂; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NR^{9R11}; F; Br; -(alquilo C₁-C₂)-NR^{9R11}; -C(O)NR^{9R11}; fenilo; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.

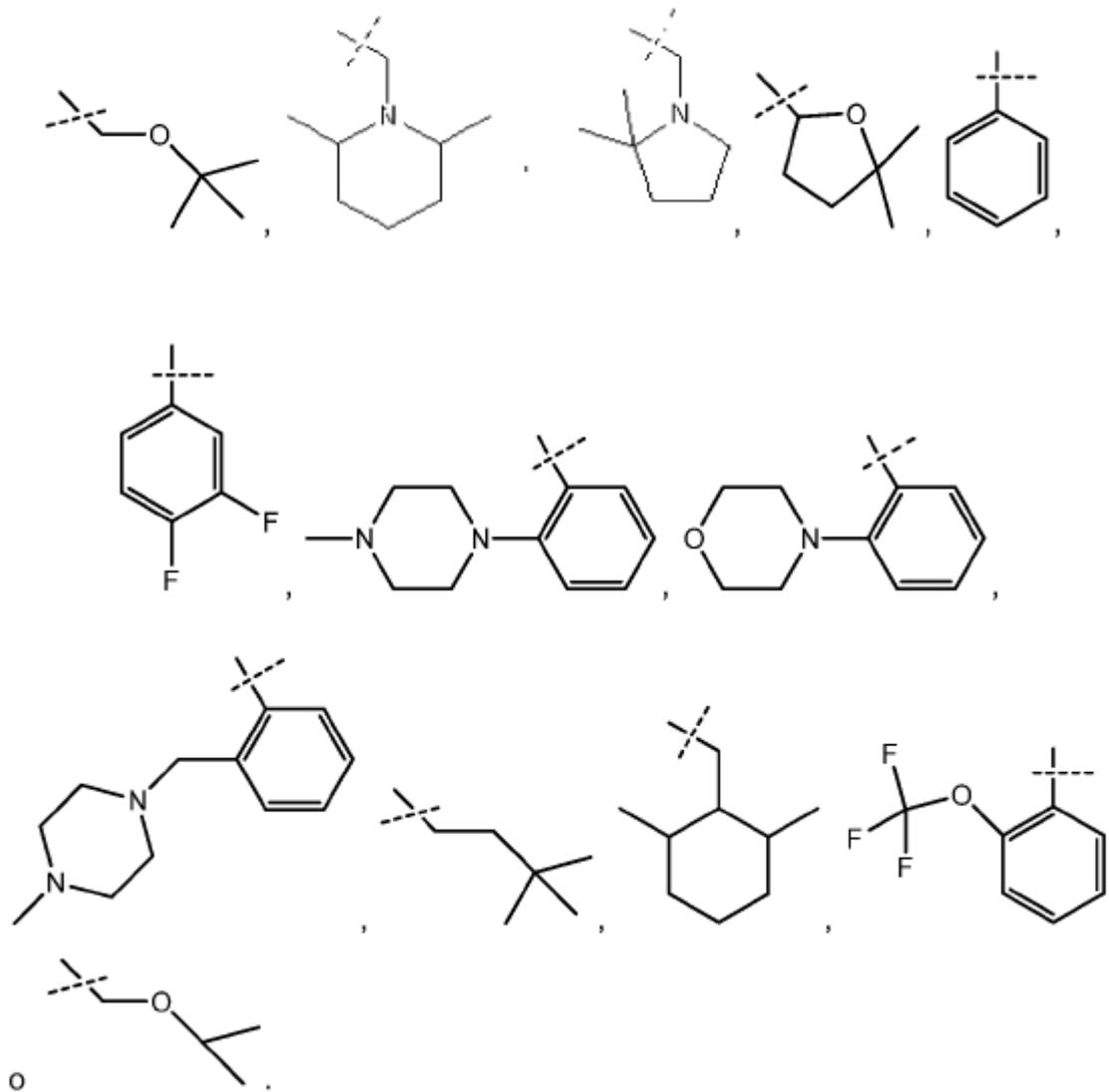
20 Realización 15: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NR^{9R11}; F; Br; -C(O)NHR¹¹; fenilo; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.

Realización 16: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es fenilo o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes Z^a.

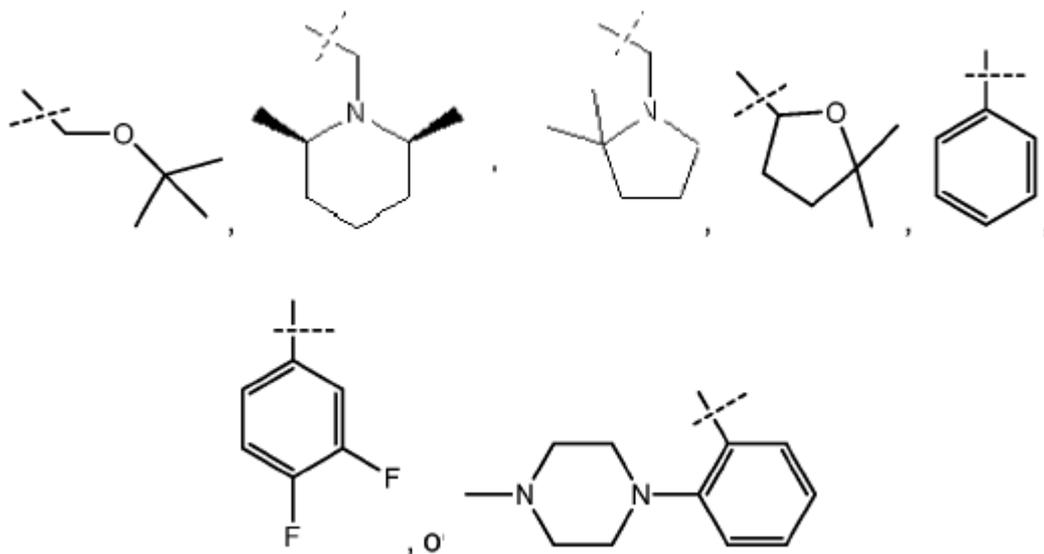
Realización 17: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R² es fenilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes Z^a.

25 Realización 18: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en donde R² es H, F, Br,

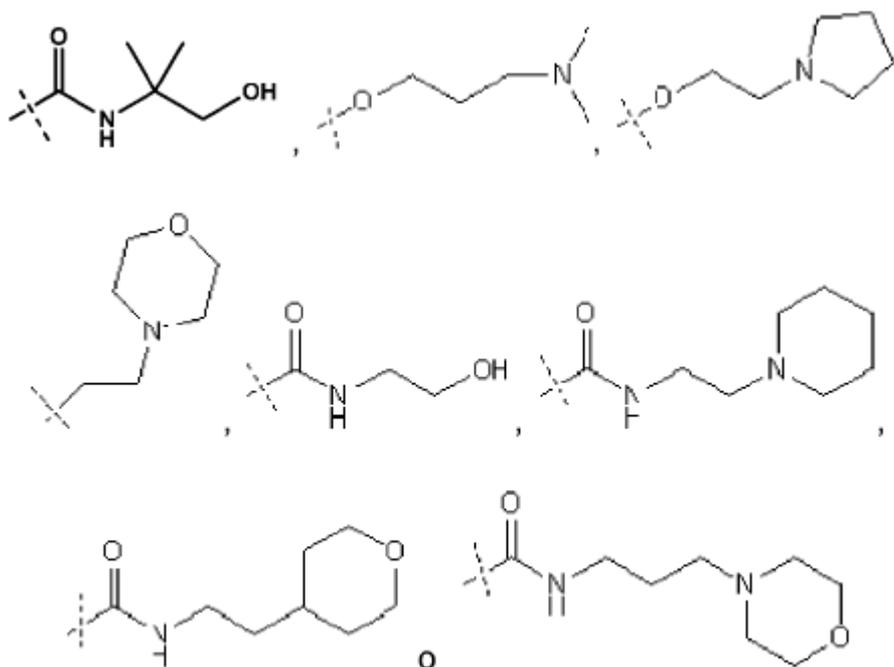
- 5 a 6 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.
- 5 Realización 20: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R³ es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NR^{9R11}; haloalquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno o -NR^{9R11}; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{19R21}; fenilo; o -heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.
- 10 Realización 21: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R³ es H; alquilo C₁-C₄; -alcoxi C₁-C₄; OH; CN; halógeno; -C(O)NR^{9R11}; fenil o -heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a.
- Realización 22: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R³ es H; alquilo C₁-C₄; -alcoxi C₁-C₄; halógeno o -C(O)NR^{9R11}.
- Realización 23: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R³ es H.
- Realización 24: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁴ es H.
- 15 Realización 25: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁵ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.
- Realización 26: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁵ es H o metilo.
- Realización 27: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁵ es H.
- 20 Realización 28: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁴ es H y R⁵ es H.
- 25 Realización 29: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR^{19R21}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 30 Realización 30: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR^{19R21}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀ o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 35 Realización 31: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₂)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄; -arilo C₆-C₁₀ o -(alquilo C₀-C₂)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₂)-cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₂)-arilo C₆-C₁₀ y -(alquilo C₀-C₂)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- Realización 32: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₁)-ciclohexilo; fenilo o -(alquilo C₀-C₁)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₁)-ciclohexilo, fenilo y -(alquilo C₀-C₁)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 40 Realización 33: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 30, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; fenilo; haloalquilo C₁-C₄; tetrahidrofurano; pirrolidina, -CH₂-pirrolidina o -CH₂-piperidina; en donde fenilo, tetrahidrofurano, pirrolidina, -CH₂-pirrolidina y -CH₂-piperidina son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.
- 45 Realización 34: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 30, en donde R⁶ es -(alquilo C₀-C₂)-heterociclilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes Z.
- Realización 35: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 30, en donde R⁶ es



Realización 36: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 30, en donde R⁶ es



- 5 Realización 37: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z^a es independientemente OH; -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6 ; -O-arilo C_6 ; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o $-NR^{19a}R^{21a}$; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH, $-CO_2R^{19a}$, $-NR^{19a}R^{21a}$ o alcoxi C_1-C_4 ; $-NR^{18a}C(O)R^{21a}$; $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$; $-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; $-NR^{19a}R^{21a}$; -(alquilo C_0-C_4)- $C(O)OR^{18a}$; -(alquilo C_0-C_4)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2 ; halógeno o -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C_0-C_4)-arilo C_6 , -O-arilo C_6 y -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.
- 10 Realización 38: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z^a es independientemente OH; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH o $-NR^{19a}R^{21a}$; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH, alcoxi C_1-C_4 o $-NR^{19a}R^{21a}$; $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halógeno o -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.
- 15 Realización 39: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z^a es independientemente alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH o $-NR^{19a}R^{21a}$; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH, alcoxi C_1-C_4 o $-NR^{19a}R^{21a}$; $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$; halógeno o -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C_0-C_4)-heterociclilo de 4 a 6 miembros es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 .
- 20 Realización 40: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z^a es independientemente alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más OH o $-NR^{19a}R^{21a}$.
- Realización 41: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 39, en donde cada Z^a es independientemente flúor, bromo, cloro, metilo, metoxi, $-CH_2NH_2$,



5 Realización 42: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z es independientemente $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-arilo } C_6$; $-\text{O-arilo } C_6$; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más CN o $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ o alcoxi C_1-C_4 ; $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$; $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-C(O)R}^{19}$; CN; halógeno o $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-heterociclilo de 4 a 6 miembros}$; en donde el $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-arilo } C_6$, $-\text{O-arilo } C_6$ y $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-heterociclilo de 4 a 6 miembros}$ son cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

10 Realización 43: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde cada Z es independientemente alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más NH_2 ; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C_1-C_4 o $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$; CN; halógeno o $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-heterociclilo de 4 a 6 miembros}$ es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

Realización 44: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente en donde cada Z es independientemente alcoxi C_1-C_4 , halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 .

15 Realización 45: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_4 u OH; haloalquilo C_1-C_6 ; $-(\text{alquilo } C_0-C_1)\text{-cicloalquilo } C_3-C_6$; $(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-arilo } C_6-C_{14}$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; o $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-heterociclilo de 5 a 6 miembros}$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 y $\text{C(O)alquilo } C_1-C_6$.

20 Realización 46: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 44, en donde R^9 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, el heterociclilo incluyendo 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C_1-C_6 ; haloalquilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C_1-C_4 ; y $\text{C(O)Oalquilo } C_1-C_6$; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

30 Realización 47: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{15} es H; alquilo C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; $-(\text{alquilo } C_1-C_4)\text{-cicloalquilo } C_3-C_8$; $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-arilo } C_6-C_{14}$ o $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros}$; en donde el cicloalquilo C_3-C_{10} , $-(\text{alquilo } C_1-C_4)\text{-cicloalquilo } C_3-C_8$, $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-arilo } C_6-C_{14}$ y $-(\text{alquilo } C_0-C_4)\text{-grupos heterociclilo de 3 a 14 miembros}$ son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

Realización 48: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{15} es H o alquilo C_1-C_4 .

Realización 49: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R_{18} es independientemente H o alquilo C_1-C_4 .

5 Realización 50: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_6 ; - (alquilo C_0-C_1)-cicloalquilo C_3-C_6 ; (alquilo C_0-C_4)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; o (alquilo C_0-C_4)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 y $C(O)$ alquilo C_1-C_6 .

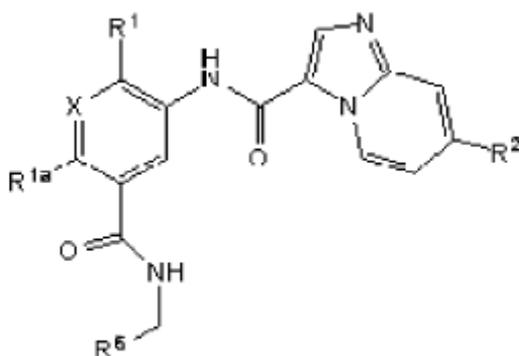
10 Realización 51: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 49, en donde R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C_1-C_4 y $C(O)$ alquilo C_1-C_6 ; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

15 Realización 52: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{18a} es independientemente H o alquilo C_1-C_4 .

20 Realización 53: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_4 u OH; haloalquilo C_1-C_6 ; - (alquilo C_0-C_1)-cicloalquilo C_3-C_6 ; (alquilo C_0-C_4)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; o (alquilo C_0-C_4)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 y $C(O)$ alquilo C_1-C_6 .

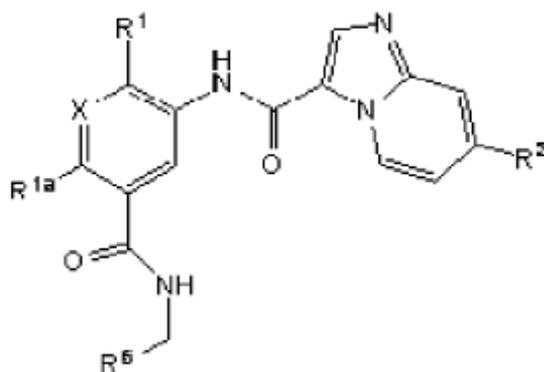
25 Realización 54: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 52, en donde R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C_1-C_4 ; y $C(O)$ alquilo C_1-C_6 ; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

30 Realización 55: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde los compuestos están representados por la fórmula II:



(II).

Realización 56: Un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde

R¹ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN o halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

5 X es N o CH;

R₂ es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilino C₂-C₆ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; - (alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; - (alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR¹⁹R²¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z.

cada Z^a es independientemente OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o NH₂; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, alcoxi C₁-C₄ o -NR^{19a}R^{21a}; -C(O)NR^{19a}R^{21a}; CN; halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

cada Z es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más NH₂; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; CN; halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

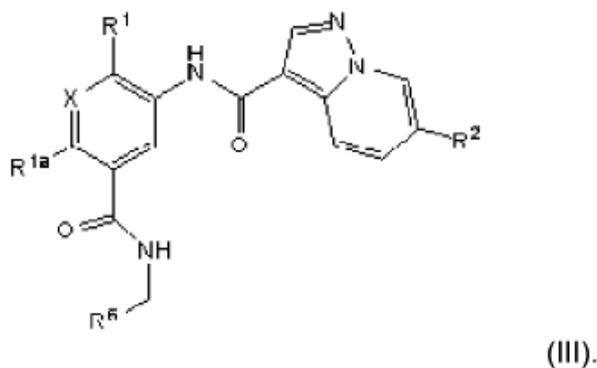
R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;

R¹⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

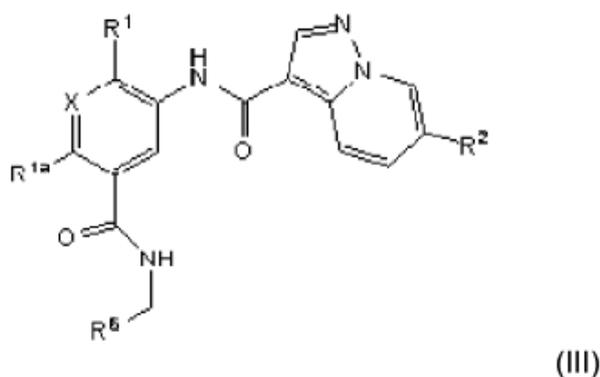
R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆.

Realización 57: Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 54, en donde los compuestos están representados por la fórmula (III):



Realización 58: Un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde

R¹ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN o halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

X es N o CH;

- 10 R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alquilo C₂-C₆ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

- 15 R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR¹⁹R²¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀ o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₀ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

- 20 cada Z^a es independientemente OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o NH₂; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, alcoxi C₁-C₄ o -NR^{19a}R^{21a}; -C(O)NR^{19a}R^{21a}; CN; halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

- 25 cada Z es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más NH₂; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; CN, halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;

- 5 R¹⁵ es H o alquilo C₁-C₄;
- R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y -C(O)alquilo C₁-C₆;
- 10 R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆.
- 15 Realización 59: Un compuesto de fórmula (I), (I) o (III), de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z, Z^a R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹ y R¹⁹ son los definidos en las Realizaciones anteriores o por la sección de Ejemplos a continuación.
- Realización 60: Un compuesto de fórmula (I), que se selecciona de:
- N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 7-(3-Fluoro-4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il) imidazo [1,2-a]piridina -3-carboxamida;
- N-(5-(bencilcarba moil)-2-fluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(4-fluoro-2-metil-5-(2-(4-metil piperazin-1-il) bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetil amino) propoxi) piridina-3-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2 a]piridina-3-carboxamida;
- 35 7-(4-(aminometil) fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-tert-butoxietilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 40 N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(6-metoxi piridina-3-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-(4-fluoro-3-(7-(piridina-3-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzamido)etil)-2,6-cis-dimetilpiperidina;

- N-(5-(2-tert-butoxiethylcarbamoil)-2-fluorofenil)-6-(6-(3-(dimetilamino) propoxi)piridina-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 5 1-metil-4-(2-((6-metil-5-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbox amido)nicotina mido)metil)fenil)piperazina;
- {5-[2-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico;
- N-(5-(2-tert-Butoxiethylcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetilamino)propoxi) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 6-(1-Metil-1 H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(3-(dimetil amino)propil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- (S)-N-(5-(((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-fluoroetil) amino)metil) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- (R)-N-(5-(((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-metoxietil) (metil) amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a] piridina-3-carboxamida ;
- 35 (R)-7-(5-((tert-butilamino)metil)piridin-3-il)-N-(5-(((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 40 N-(5-((2-(tert-Butoxi) etil)carbamoil)-2-fluoro fenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il) etoxi)piridin-3-il) imidazo[1,2-a] piridina-3-carboxamida ;
- N-(5-(((5,5-dimetil tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((1-metil piperidin-4-il)oxi) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

- 6-(1-Metil-1 H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 5 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1 R,2R)-2-hidroxiciclohexilcarbamoil) fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil) fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroetilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(3-fluoro-5-(2-hidroxi etilcarbamoil)fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- (S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(metoxi metil) pirrolidin-1-il)etil carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(metoximetil) pirrolidin-1-il)etil) carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 35 N-(5-((2-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetra metilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(tert-butil(metil)amino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 40 N-(5-((2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(butil (etil)amino)etil)carbamoil)-2-fluoro fenil)-7-(3-fluoro-4-((2-hidroxi etil)carbamoil)fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

- 7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(3,3-dimetilmorfolino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 5 (R)-7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-(5-((2-(2,2-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-dietilazetidín-1-il)etil) carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(((2-hidroxietil) (metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((3,4-difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil (fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-((3,4-Difluoro bencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil(fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((3,4-Difluoro bencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-((metilamino) metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-(5-((Ciclohexil amino)metil)piridin-3-il)-N-(5-((3,4-difluorobencil) carbamoil)-2-fluoro fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida; y
- 25 N-(5-((3,4-Difluoro bencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-metoxietil) (metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Realización 61: Un compuesto de fórmula (I), que se selecciona de: N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida;
- 35 {5-[2-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico; y
- N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son los que figuran en la sección de Ejemplos más adelante, como la base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ser no-superponibles sobre su socio de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su socio de
- 45

imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles, isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros puros ópticos, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y diastereoisómeros mezclas, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención tiene por objeto incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Como se utiliza en este documento, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseable. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de sales que se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de las sales que puede ser derivados incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido L-glutámico, ácido hipúrico, ácido nicotínico, ácido adípico, sacarina y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular sales apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, las resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones por lo general se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing

Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

5 Cualquier fórmula dada en este documento también está destinada a representar las formas no marcadas, así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), los estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en el arte o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando unos apropiados reactivos marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

20 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto, se entiende como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente de un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

35 Los compuestos de la invención, esto es compuestos de fórmula (I), (II) o (III) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno puede ser capaz de formar cocrisales con formadores de cocrisales apropiados. Estos cocrisales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) por conocidos procedimientos de formación de cocrisales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) con la forma de cocrisales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de cocrisales formados de este modo. Los formadores de cocrisales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención además proporciona cocrisales que comprenden compuestos de fórmula (I), (II) o (III).

45 Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como es conocido para los expertos en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en tanto que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

50 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, desacelerar o retrasar la progresión de la enfermedad, la prevención o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por PDGFR o (ii) asociado con la actividad de PDGFR, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) del PDGFR; o (2) reducir o inhibir la actividad de PDGFR. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de PDGFR.

Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

5 Como se utiliza en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o eliminación de una condición determinada, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

10 Como se utiliza en este documento, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, desacelerar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que no pueden ser perceptibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

15 Como se utiliza en este documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

20 Como se utiliza en este documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indica en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

25 Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tales como") proporcionados en este documento está destinado únicamente para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

30 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del(los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R, S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo de carbono asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados, si es posible, pueden estar presentes en forma cis (Z)- o trans (E)-.

35 De acuerdo con lo anterior, como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de una de los isómeros posibles, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

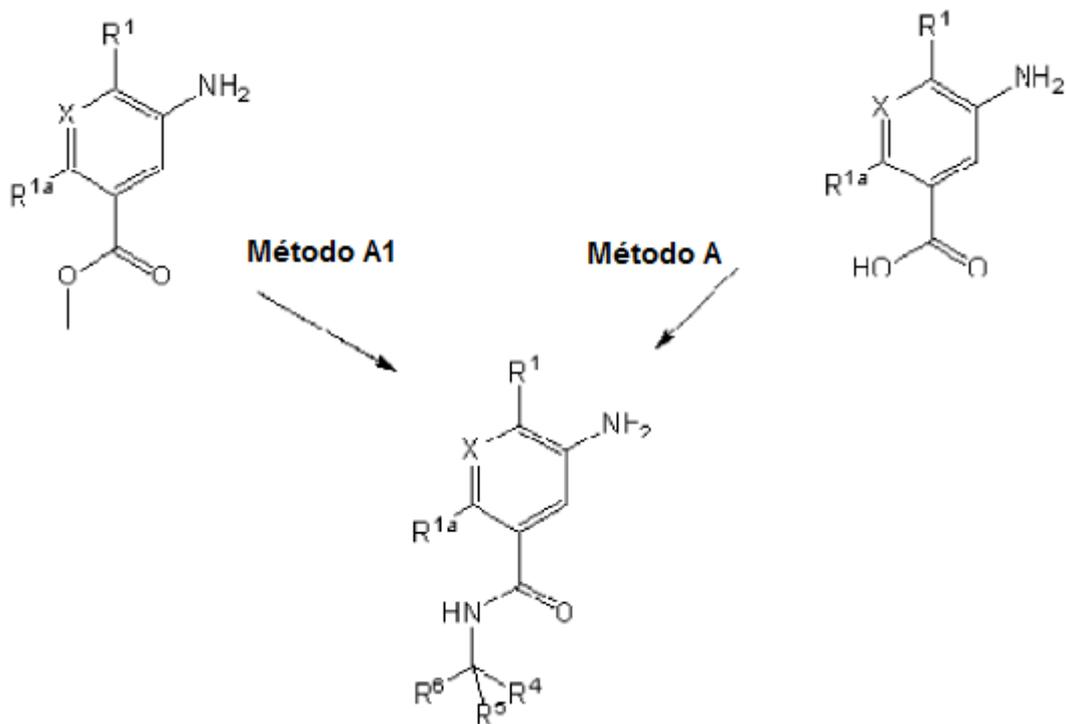
Cualesquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos u geométricos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activos. En particular, una unidad estructural básica por lo tanto se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

45 Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por solvatos de diseño de formulario con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

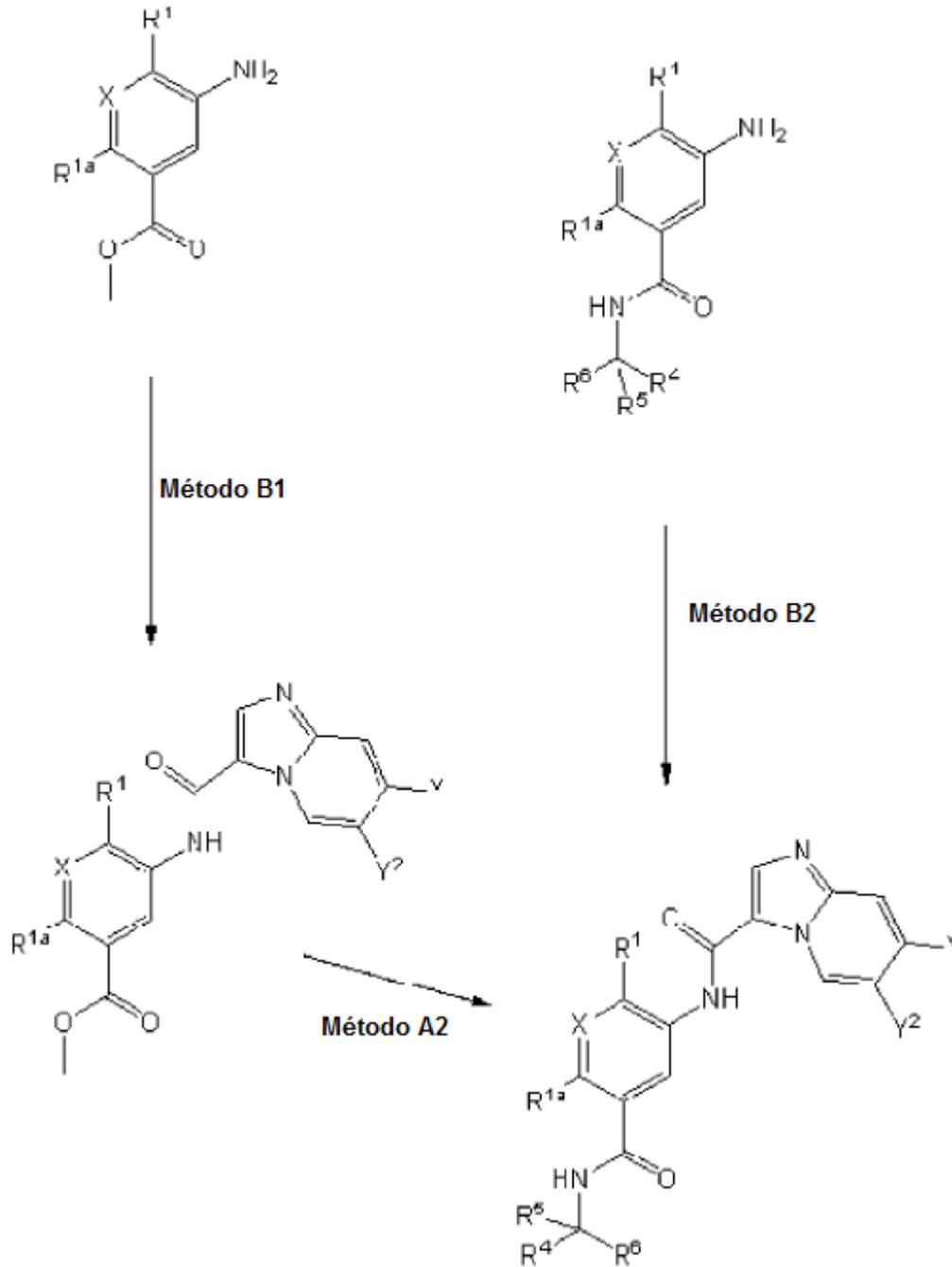
Esquemas generales de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar por las rutas sintéticas generales a continuación, ejemplos específicos de las cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

Esquema 1. Método A y A1

- 5 En el esquema, se muestra la formación del enlace amida utilizando ya sea el Método A o Método A1. El Método A1 es un acoplamiento de amida. El Método A es un acoplamiento TBD. Esta formación de amida presenta la unidad estructural R^6 . X , R^1 , R^{1a} , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en este documento.

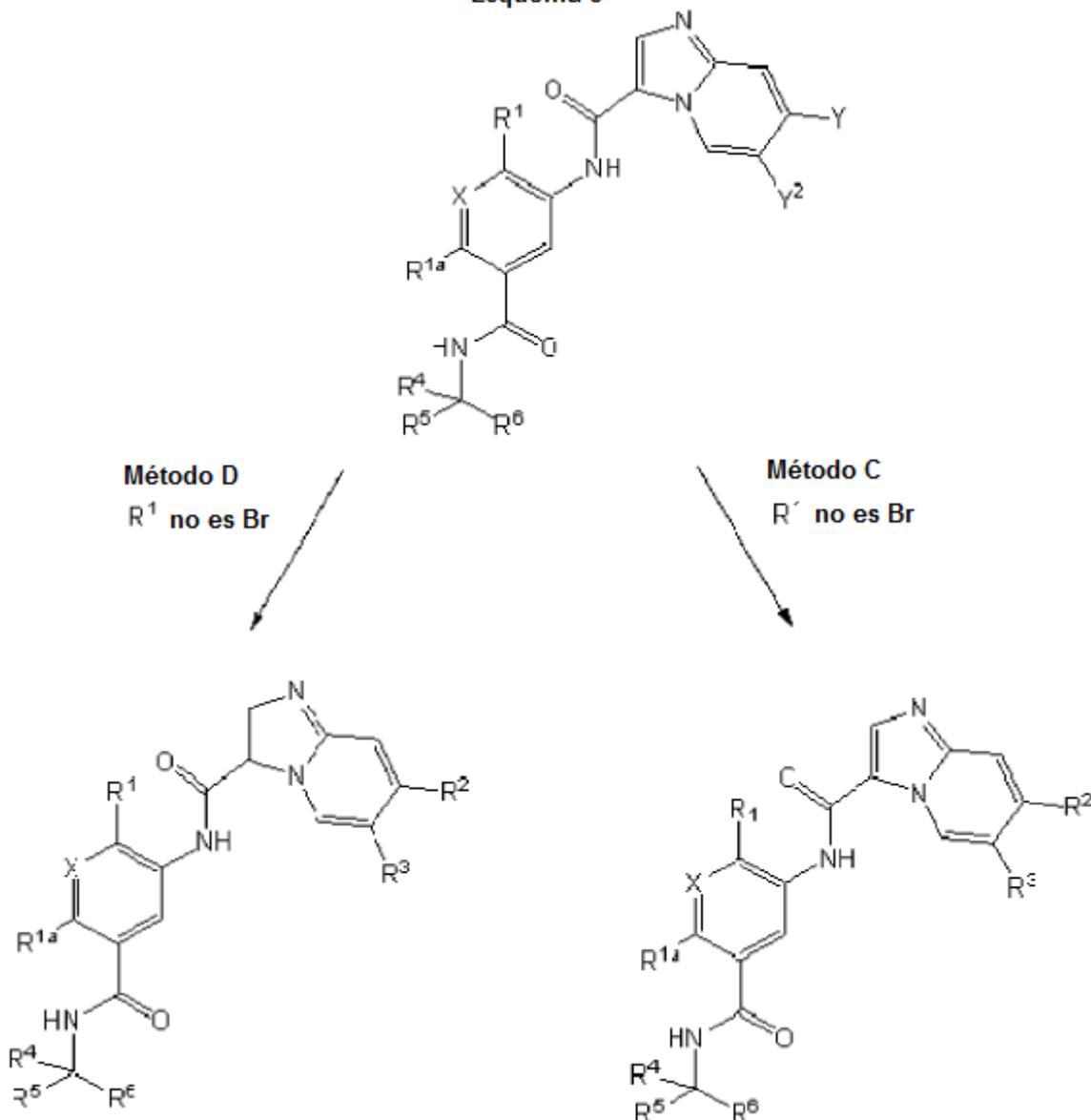
Esquema 2. Imidazopiridinas



5

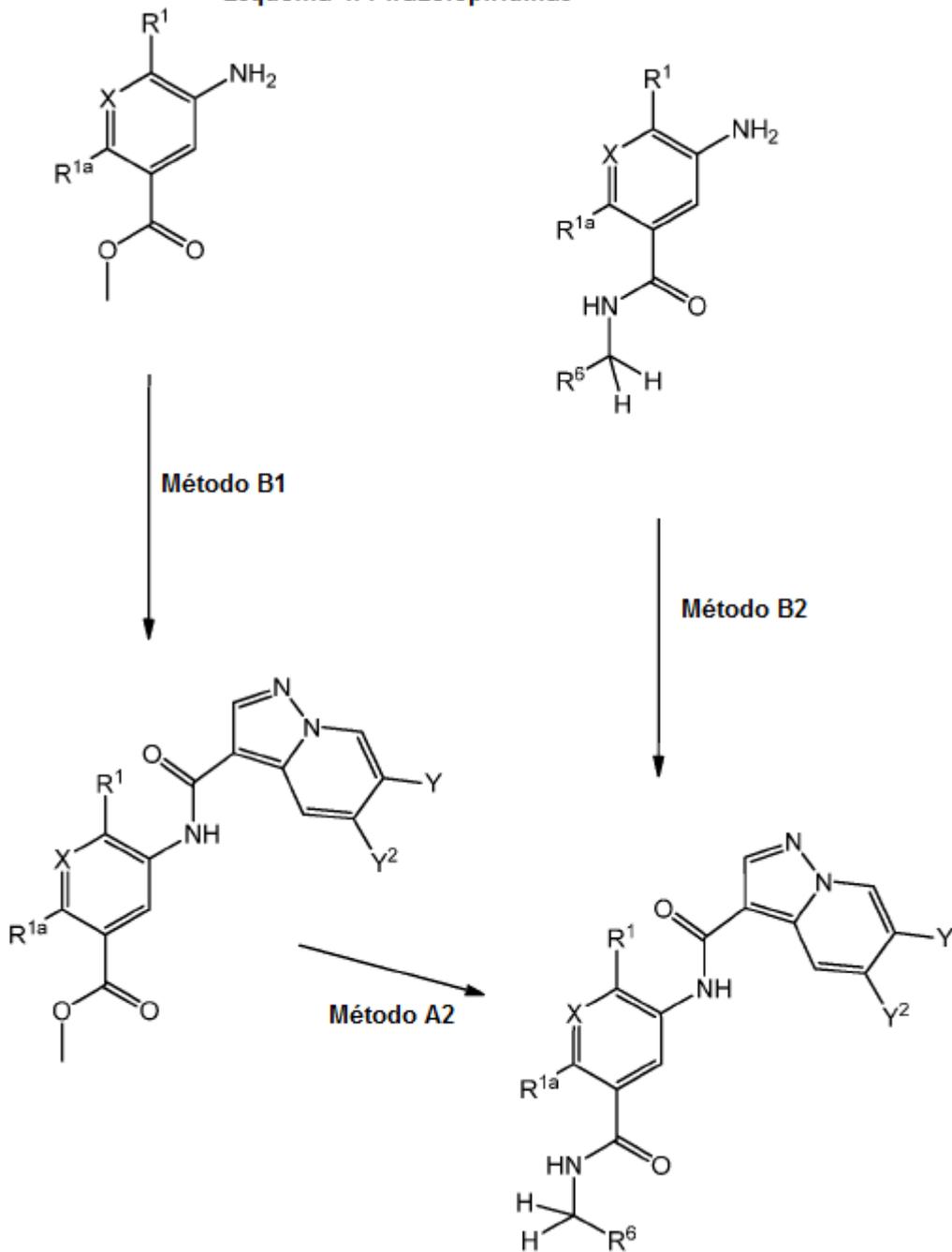
En el esquema 2, la formación del enlace amida en el nitrógeno de anilina se muestra utilizando el Método B1 y Método B2. El Método B1 y Método B2 son acoplamientos de amida de anilina utilizando cloruros de ácido. Además, el esquema 2 representa la formación de un enlace amida para introducir la unidad estructural R⁶ utilizando el Método A2, que es un acoplamiento de amida. Uno de Y y Y² es un halógeno, tal como bromo, y uno de Y y Y² es hidrógeno. X, R¹, R^{1a}, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en este documento.

Esquema 3



En el esquema 3, la introducción de R² y/o R³ es representado como una reacción de sustitución en Y o Y² utilizando el Método C o Método D. El Método C es una reacción de Suzuki para acoplar el grupo arilo en R² o R³. El Método D es una reacción de Negishi para acoplar un grupo alquilo en R² o R³. R¹ no puede ser bromo para esta reacción. Uno de Y y Y² es un halógeno, tal como bromo, y uno de Y y Y² es hidrógeno. X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en este documento.

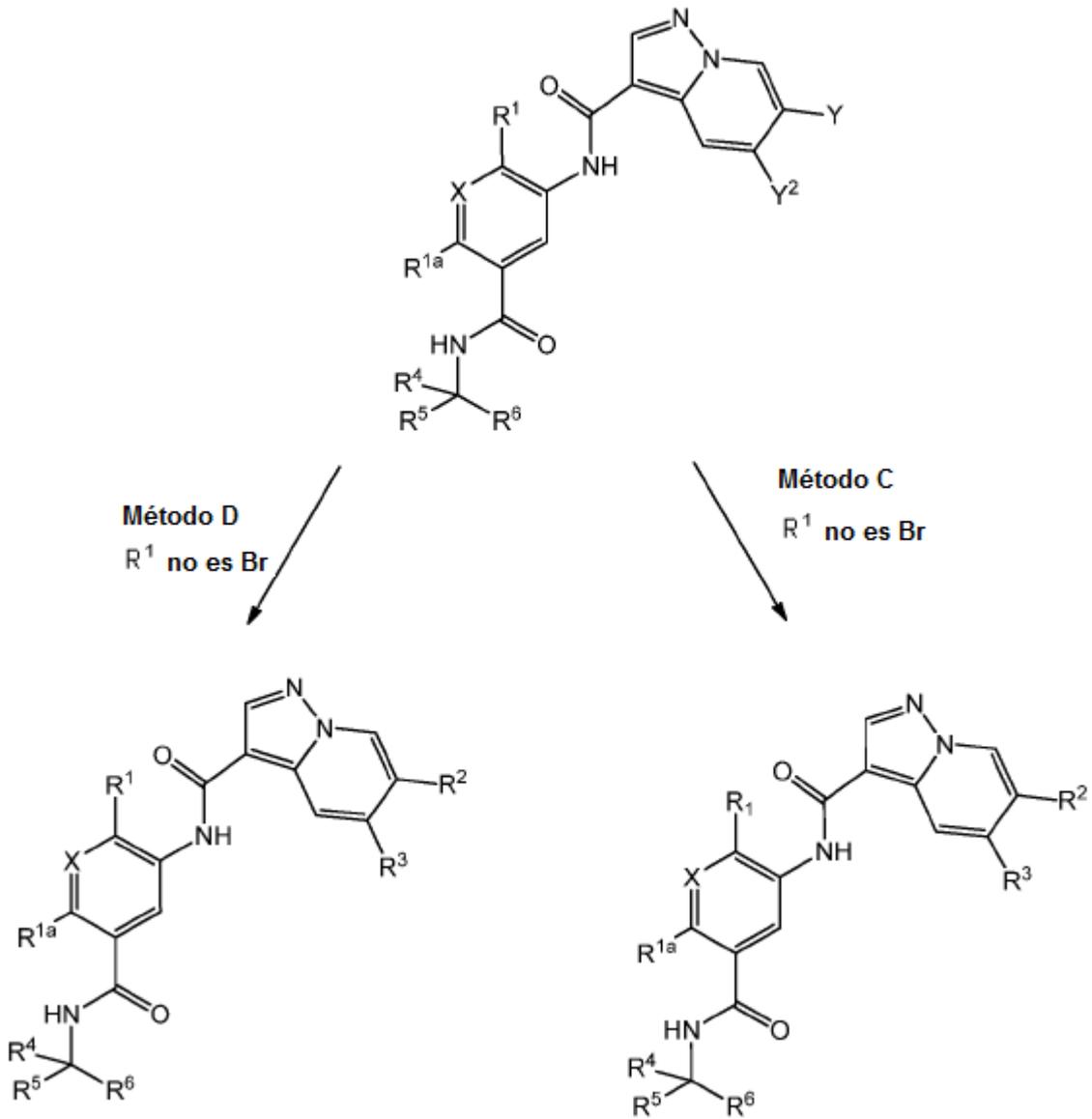
Esquema 4. Pirazolopiridinas



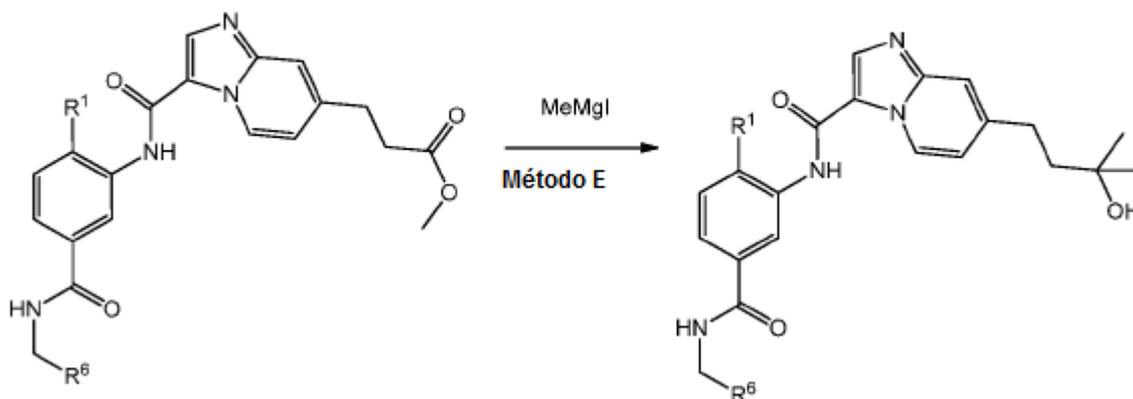
En el esquema 4, la formación del enlace amida en el nitrógeno de la anilina se muestra utilizando Método B1 y Método B2. El Método B1 y Método B2 son acoplamiento de amida de anilina utilizando cloruros de ácido. Además, el esquema 2 representa la formación de un enlace de amida para introducir la unidad estructural R^6 utilizando el Método A2, que es un acoplamiento de amida. Uno de Y y Y^2 es un halógeno, tal como bromo, y uno de Y y Y^2 es hidrógeno. X , R^1 , R^{1a} , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en este documento.

5

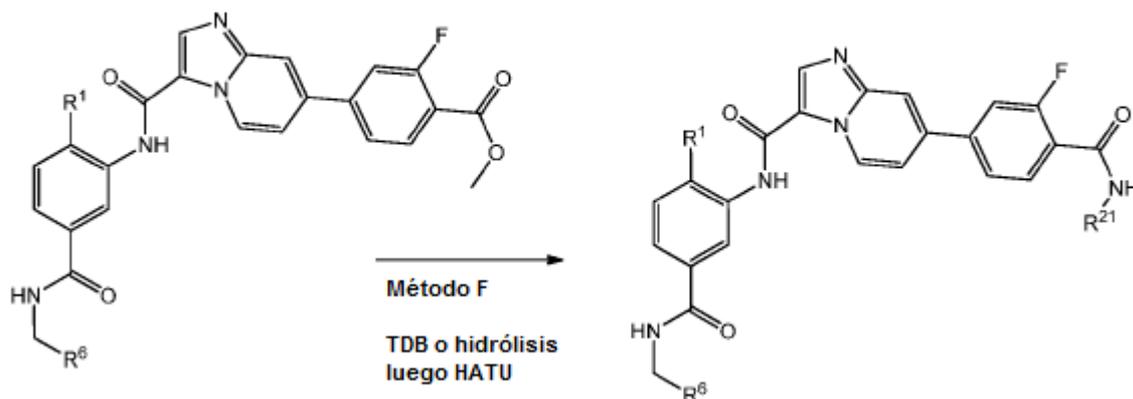
Esquema 5



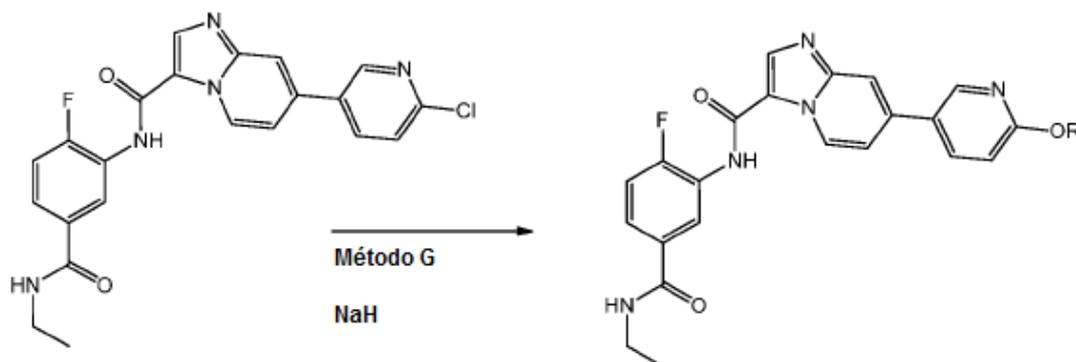
5 En el esquema 5, la introducción de R^2 y/o R^3 es representada como una reacción de sustitución en Y o Y^2 utilizando el Método C o Método D. El Método C es una reacción de Suzuki para acoplar un grupo arilo en R^2 o R^3 . El Método D es reacción de Negishi para acoplar a un grupo alquilo en R^2 o R^3 . R^1 no puede ser bromo para esta reacción. Uno de Y y Y^2 es un halógeno, tal como bromo, y uno de Y y Y^2 es hidrógeno. X, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en este documento.

Esquema 6

En el esquema 6, la introducción de grupo alquilo alfa a un grupo éster se representa utilizando el Método E, una adición de Grignard, para formar alcohol terciario. R¹ y R⁶ son como se definen en este documento.

Esquema 7

- 5 En el esquema 7, la introducción del enlace amida entre un grupo éster se representa utilizando el Método F. El Método F es una reacción de TBD. R¹, R⁶ y R²¹ son como se definen en este documento.

Esquema 8

En el esquema 8, la unidad estructural alcoxi de introducción se representa utilizando el Método G. El Método G es un desplazamiento nucleofílico de un haluro. R' es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R¹⁸, -NR¹⁹R²¹ o alcoxi C₁-C₄. R¹, R⁶, R¹⁸, R¹⁹ y R²¹ son como se definen en este documento.

5 La invención además incluye cualquier variante de los procesos actuales, en la que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo se usa como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en la que los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos para los expertos en el arte.

10 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides";
 15 Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (esto es, sin la
 20 ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

25 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se puede preparar de una manera conocida para los expertos en el arte. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal que se utilizan preferiblemente. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por
 30 tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácido y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

35 Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en el arte. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico apropiado.

40 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida para los expertos en el arte en los isómeros individuales; diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o por, por ejemplo, cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden
 45 separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía de columna sobre materiales ópticamente activos.

Los compuestos intermedios y productos finales se pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, recristalización, y similares.

50 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en este documento antes y en lo sucesivo.

Todos las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas para los expertos en el arte, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por
 55 ejemplo intercambiadores de ion, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura a partir de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, a

partir de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo a partir de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, a partir de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en su caso bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

5 En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de forma análoga a los métodos descritos en "etapas adicionales del proceso".

10 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos de alquilo inferior-alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la elaboración, por ejemplo, por cromatografía o partición.

20 Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

25 La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se utiliza un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y las etapas de proceso restantes se llevan a cabo, o en el que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ

30 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son o bien comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto ordinario en el arte (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación de cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y soluciones reguladoras, etc.

40 Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos

45 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; Si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

50 Los comprimidos pueden ser ya sea recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, comprimidos para deshacerse en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o

gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y supositorios que se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente y contener aproximadamente 0.1-75%, o contener aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador apropiado. Los portadores apropiados para la administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un tanque que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente, un control de la velocidad de barrera para entregar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y los medios de agrupamiento para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la entrega por aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por tanto, son particularmente apropiados para su uso en formulaciones tópica, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, agentes reguladores y conservantes.

Como se utiliza en este documento una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor apropiado.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición de aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto de una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como 10 a 100 μ L, por ejemplo 25 a 50 μ L, de la composición, esto es, un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Tales viales de aerosol apropiados y procedimientos para contener dentro de ellos composiciones de aerosol bajo presión son bien conocidos para los expertos en el arte de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición de aerosol se puede administrar de una lata revestida, por ejemplo, como se describe en EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión nebulizable acuosa, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mL, comúnmente de 1 a 10 mL, de la dispersión; o un nebulizador de mano, a veces referido como un inhalador de niebla suave o pulverización suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, 10 a 100 μ L, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (un dispositivo multidosis de inhalación de polvo seco (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo B), o, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por actuación. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o portador, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del

producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco apropiados incluyen los dispositivos revelados en US 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™).

5 La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende dicho compuesto en forma inhalable junto con un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene dicho compuesto en forma inhalable.

10 Las dosis de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de las condiciones de particular que se van a tratar, el efecto deseado y la forma de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, por lo general de 0.01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.01 a 100 mg/kg.

15 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

20 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y baja humedad o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

25 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas superior y formas de dosificación que incluían uno o más agentes que reducen la tasa por la que el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes que se denominan en este documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, agentes reguladores de pH, o agentes reguladores de sal, etc.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por separado, por las mismas o diferentes rutas de administración o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

35 Otro aspecto de esta invención se refiere al hecho de que los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad farmacológica beneficiosa y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos.

40 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) se describe anteriormente en esta memoria como un medicamento. El uso de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en la inhibición actividad biológica mediada por el receptor de PDGF, es nuevo per se. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo es un inhibidor de actividad biológica mediada por el receptor de PDGF. En particular, proporciona un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno respiratorio.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) se describe anteriormente en este documento en la fabricación de un medicamento. Más particularmente, el uso se describe en este documento anteriormente, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad biológica mediada por el receptor de PDGF. Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio.

50 Otro aspecto en este documento proporciona las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéutica del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones de tales composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, administración intravitreal, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, administración transdérmica, administración pulmonar, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos o gotas para los oídos. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Uso y método de tratamiento

Otro aspecto descrito en este documento es el uso del compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediante la inhibición de c-kit y/o actividad de la quinasa PDGFR, y dicho uso incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II) o (III).

Otro aspecto descrito en este documento es el uso del compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediante la inhibición de c-kit y/o actividad de quinasa PDGFR, y tal uso incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad asociada a mastocitos, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad de la fibrosis, una enfermedad dermatológica, hipertrofia cardíaca, cánceres de pulmón u otros tejidos en los que una isoforma PDGFR se muta, sobreexpresa o activa,

la hipertensión arterial pulmonar (PAH) o hipertensión pulmonar primaria (PPH). En otras realizaciones de este aspecto, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto descrito en este documento son los usos para tratar una enfermedad mediada por una quinasa en un paciente en necesidad con éstos y tales usos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), la quinasa se selecciona de c-kit, PDGFR α , PDGFR β , p38, Bcr-abl y c-FMS y la enfermedad es una enfermedad asociada a los mastocitos, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad de la fibrosis, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) o hipertensión pulmonar primaria (PPH).

En algunas realizaciones de este aspecto, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, hipertrofia cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto descrito en este documento es el uso de a compuesto de Formula (I), (II) o (III), en la fabricación de a medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente donde se implica la modulación de un c-kit y/o quinasa de PDGFR.

Otros aspectos descritos en este documento incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno donde está implicada la modulación de c-kit y/o quinasa de PDGFR, en donde el método incluye administrar a un sistema o sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, tratando de este modo la enfermedad o trastorno. En tales métodos, el compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), es un inhibidor de c-kit y/o quinasas de PDGFR. En algunas realizaciones de tales métodos, los procedimientos incluyen la administración del compuesto a un sistema de célula o tejido o a un sujeto humano o animal. En algunas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o condición es una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, hipertrofia cardíaca, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria o trastorno, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o condición es asma, rinitis alérgica, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatitis, dermatitis atópica, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

En otra realización la enfermedad se selecciona de una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), una enfermedad de fibrosis, hipertensión arterial pulmonar (PAH) e hipertensión pulmonar primaria (PPH). En otras realizaciones la enfermedad es asma, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, o hipertrofia cardíaca.

Composición farmacéutica y Combinaciones

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) active(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual del trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma, que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad real de cada uno de los ingredientes activos necesarios para evitar la prevención, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

5 Las propiedades farmacéuticas citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

10 Uso farmacéutico y ensayo

Los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III) proporcionados en este documento se ensayaron para medir su capacidad para inhibir el ensayo de quinasa de PDGFR utilizando el ensayo apropiado descrito a continuación: inhibición de PDGFR se evaluó utilizando la proliferación de las células A10 de rata.

Ensayo de proliferación de células A10 de rata

15 Las células A10 de rata (ATCC) se resuspendieron en DMEM suplementado con 1% de FBS y 10 ng/mL de rata recombinante PDGF-BB a 20,000 células/mL. Las células se dividen en partes alícuotas en placas de 384 pozos a 50 μ L/pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37°C. Se adicionaron 0.5 μ L de compuesto de ensayo 3 veces diluidas en serie en DMSO a cada pozo. Las placas se devolvieron a la incubadora durante otras 68 horas más. Se adicionaron 25 μ L de CellTiter-Glo (Promega) a cada pozo y las placas se incubaron en el banco durante 15 minutos. A continuación, se leyó la luminiscencia utilizando una cámara CLIPR CCD (Molecular Devices).

20 Los datos fueron analizados mediante regresión no lineal ajustada a curvas sigmoideas (variable pendiente) utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros para generar valores de IC50 para cada compuesto.

25 Los compuestos de los ejemplos, en este documento a continuación, generalmente tienen valores de PDGFR K_b en el ensayo basado en células A10 de rata por debajo de 10 μ M. La Tabla A proporciona una lista de compuestos representativos con sus valores de IC50.

Tabla A.

Ejemplo	IC50 de PDGFR de rata (A10) / μ M
1.1	0.009
1.2	0.040
1.4	0.010
1.5	0.004
1.9	0.011
1.10	0.045
1.15	0.007
1.16	0.027
1.19	0.074
1.20	0.013
1.21	0.035
2.1	0.003
2.6	0.016
3.1	0.013

3.2	0.015
3.3	0.01
4.1	0.012
6.1	0.041
7.3	0.002
7.5	0.008
7.6	0.182
8.1	0.004
8.2	0.008
8.4	0.112
9.0	0.003
9.2	0.011
9.4	0.128
9.13	0.007
9.15	0.002

Los inhibidores de PDGFR, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con segundos agentes, tales como los nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO por inhalación; compuestos que inhiben la degradación del monofosfato cíclico de guanósina (cGMP) y/o adenosín monofosfato cíclico (cAMP), tales como inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil; estimuladores independientes de NO, pero hemo-dependientes de la guanilato ciclasa, tales como, en particular, los compuestos descritos en WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores NO- y hemo independiente de la guanilato ciclasa, tales como, en particular, los compuestos descritos en WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510; compuestos que inhiben la elastasa neutrofílica humana, tal como sivelestat o DX-890 (Reltran); compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, en particular, imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende inhibidores de la agregación de plaquetas, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas; sustancias activas para reducir la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, de la aldosterona sintasa, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de Rho-quinasa y diuréticos; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende agonistas de los receptores de tiroideas, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de la lipoproteína(a), en particular en el tratamiento de PAH o enfermedades y trastornos tales como los mencionados anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

En particular, una realización de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) y un segundo agente en donde el segundo es un agente inhibidor de PDEV o un inhibidor de la endopeptidasa neutro.

Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) se puede mezclar con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o se pueden administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco.

- Otras combinaciones útiles de inhibidor de PDGFR con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo, antagonistas de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda, tales como *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-amin-*io* cloruro (TAK-770); y antagonistas de CCR-5 descritos en USP 6,166,037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.
- Los fármacos antiinflamatorios apropiados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor de glucocorticoides no esteroides, tales como los descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD- 12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los revelados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; antagonistas del receptor de adenosina A2B tales como los descritos en WO 02/42298; y agonistas de los beta-2 adrenoreceptores, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, fenoterol salmeterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 0075114, cuyo documento se incorpora en este documento por referencia, preferiblemente indacaterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.
- Los fármacos broncodilatadores apropiados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.
- Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales apropiados incluyen agonistas beta-2 adrenoceptor /antagonistas muscarínicos duales tales como los descritos en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.
- Sustancias de fármacos antihistamínicos apropiados incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los revelados en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.
- De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional de una combinación de inhibidor de PDGFR con agentes que inhiben la fosforilación de ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3.
- De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional de una combinación de inhibidores de PDGFR con segundos agentes que son inhibidores de la quinasa Rho. De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación del inhibidor de PDGFR con segundos agentes que son antagonistas de TPH1.
- De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de inhibidores de PDGFR con segundos agentes que son agonistas del receptor de IP.
- De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional de una combinación de inhibidores de PDGFR con segundos agentes que son inhibidores de la multi-quinasa, tales como el imatinib misilato (Gleevec®) o nilotinib. Las funciones de Imatinib como un inhibidor específico de una serie de enzimas de tirosina quinasa. Esta ocupa el sitio activo *TK*, lo que lleva a una disminución de la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo, incluyen el receptor de insulina. Imatinib es específico para el dominio de *TK* en el proto-oncogen de Abelson, c-kit y PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

De acuerdo con lo anterior, una realización de esta invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o sales farmacéuticas de los mismos, y un segundo agente en donde el segundo agente se selecciona de inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDEV), tales como sildenafilo o tadalafilo; inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como inhibidores de la endopeptidasa 1 neutra; fármacos anti-inflamatorios incluyendo antagonistas de los receptores de quimiocinas; esteroides incluyendo corticoides tales como corticosteroides de acción prolongada; β_2 -agonistas, incluidos β_2 -agonistas de ultra larga duración; fármacos broncodilatadores incluyendo agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como antagonistas muscarínicos de acción prolongada; fármacos duales antiinflamatorios y broncodilatadores, incluyendo agonistas de los beta-2 adrenoreceptores/ antagonistas muscarínicos duales; sustancias de fármacos antihistamínicos; agonistas del receptor de IP, tales como los revelados en WO2012/007539; agentes que inducen la vasodilatación vascular pulmonar; agentes que son inhibidores de triptófano hidroxilasa 1 (TPH1); inhibidores de la multi-quinasa tales como los inhibidores de c-Kit; inhibidores de tirosina quinasa tales como el imatinib (Gleevec®), o nilotinib; inhibidores de MAPK (por ejemplo P38); inhibidores de mTOR (solo o en combinación con inhibidores de PI3K); inhibidores de LPA-1; antagonistas de la endotelina; diuréticos; bloqueadores del receptor de aldosterona; y bloqueadores de los receptores de la endotelina.

15 Formulación y administración

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica; por vía tópica a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de dermatitis atópica; por vía tópica en el ojo, por ejemplo, en el tratamiento de glaucoma; o por vía rectal, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un portador, adyuvante, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de entrega transdérmicos, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación 30 pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones pulverizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más cosolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más surfactantes tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una 35 formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I)-(III) que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la deseada distribución de tamaño de partícula y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) ya sea disuelto, o 40 suspendido, en un vehículo que contiene agua, un cosolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

Por lo tanto, la presente invención además incluye:

- (a) un compuesto de fórmula (I)-(III) en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición pulverizable o en partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada;
- 45 (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en forma inhalable.

Las dosis de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se va a tratar, el efecto deseado y la forma de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para administración por inhalación son del orden de 0.005-10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.05-100 mg.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente etiquetadas de fórmula (I), (II) o (III) farmacéuticamente aceptables, en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo

número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

5 Los ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tal como 2H y 3H, carbono, tales como 11C, 13C y 14C, cloro, tales como 36Cl, flúor, tales como 18F, yodo, tal como en 123I y 125I, nitrógeno, 13N y 15N tales como, oxígeno, tales como 15O, 17O y 18O, fósforo, tales como 32P, y azufre, tal como 35S.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento en la vida media in vivo o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias

10 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), (II) o (III) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando apropiados reactivos marcados isotópicamente, en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

15 Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) se pueden preparar por las reacciones generales mostradas en los ejemplos en este documento.

En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

20 Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautómeras, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento para la ilustración, sino que abarca todas esas formas de la misma que entran dentro del alcance de la descripción anterior.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplos

Condiciones generales:

Los espectros de masas se realizaron en los sistemas LCMS utilizando ionización por electroaspersión. Estos fueron ya sea combinaciones Agilent 1100 HPLC/espectrómetro de masas Micromass Platform o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicas.

30 Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros RMN de acceso abierto Bruker Avance 400, utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298K y se relacionaron utilizando el pico del solvente.

35 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados

Abreviaturas:

aq. acuoso

br amplio

d doblete

DCM diclorometano

DMF N,N-dimetilformamida

DMAC dimetilacetamida

DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
hr	hora
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minutos
mL	mililitro(s)
m/z	relación masa con carga
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PEAX	Intercambio de anions-PE (por ejemplo, columnas Isolute® PE-AX de Biotage)
Rt	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	singlete
SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
t	triplete
TEA	trietilamina
TBD	2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido [1,2-a] pirimidina
THF	tetrahidrofurano

En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

5 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden ser aislados y purificados, en su caso, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos por los procedimientos de formación de sal conocidos.

10 Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautómeras, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Si no se indica lo contrario, las condiciones de HPLC analíticas son como sigue:

	Método 2minLC_v001
Columna	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm

ES 2 585 048 T3

Temp. de Columna 50°C
Eluyentes A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo 0.7 ml/min
Gradiente 0.25 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.00 min, 0.25 min 95% de B

Método 2minLC_v002

Columna Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temp. de Columna 50°C
Eluyentes A: H₂O, B: MeOH, ambos conteniendo 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo 0.8 ml/min
Gradiente 0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.30 min, 0.25 min 95% de B

Método 2minLC_v003

Columna Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temp. de Columna 50°C
Eluyentes A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo 0.8 ml/min
Gradiente 0.25 min 30% de B; 30% a 95% de B en 1.00 min, 0.25 min 95% de B

Método 10minLC_v003

Columna Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temp. de Columna 50°C
Eluyentes A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo 0.1 % de TFA
Velocidad de flujo 0.8 ml/min
Gradiente 0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 7.80 min, 1.00 min 95% de B

Método pH bajo_v002

Columna Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 mm
Temp. de Columna 50°C
Eluyentes A: H₂O, B: MeOH, ambos conteniendo 0.1% de TFA
Velocidad de flujo 1.0 ml/min
Gradiente 5% a 95% de B en 2.0 min, 0.2 min 95% de B

ES 2 585 048 T3

Método A

Columna	Acquity HSS T3 1.8 μ m 2.1x 50mm a 50°C
Eluyente A:	agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM
Eluyente B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %
Gradiente:	2% a 98 % de B en 1.4 min - flujo 1.2 mL/min

Método 10 min LC

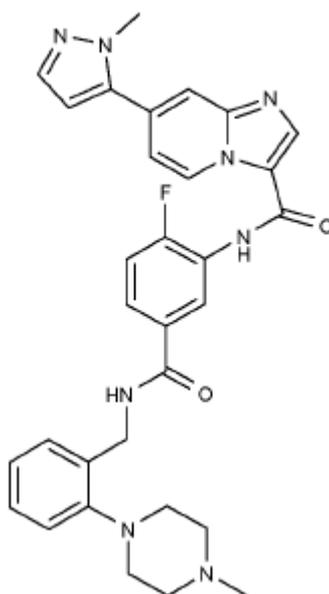
Columna	Aglient, Poroshell 120 SB- C18 2.7 μ m 3.0x 50 mm
Temp. de Columna	30°C
Eluyentes	B: H ₂ O, C: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido fórmico al 0.1%
Velocidad de flujo	0.8 ml/min
Gradiente	0.50 min 5% de C; 5% a 95% de C en 6.50 min, 95% a 5% de C en 3 min

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de compuestos finales

5 Ejemplo 1.1

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 7-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

- 10 Metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato (Intermedio 1A)(1.08 g, 2.75 mmol), TBD (0.383 g, 2.75 mmol) y (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina (0.565 g, 2.75 mmol) en tolueno (35 mL) se calentaron a 80°C, durante 6 hrs. Se adicionó una porción adicional de TBD (0.06 g, 0.431 mmol) y (2-(4-metilpiperazin-1-

il)fenil)metanamina (0.100 g, 0.487 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Se adicionó TBD (0.06 g, 0.431 mmol) y se continuó el calentamiento a 110°C durante la noche. El tolueno se retiró a *vacío* y el sólido resultante se sometió a partición entre solución acuosa de bicarbonato de sodio y EtOAc. La porción orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL) y se concentró a *vacío*. El aceite resultante se disolvió en MeOH y se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones se combinaron y el solvente se eliminó a *vacío*. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de EtOAc (50 mL) para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.85 mins; MS m/z 567.4 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

1H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 10.3 (1 H, s), 9.4 (1 H, d), 8.9 (1 H, t), 8.6 (1 H, s), 8.2 (1 H, d), 8.1 (1 H, s), 7.8 (1 H, m), 7.4 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.2 (2H, m), 7.1 (1 H, d), 7.0 (1 H, t), 4.6 (1 H, d), 2.9 (4H, m), 2.4 (3H, t), 2.2 (3H, s).

Etapa 2: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

Una mezcla que comprende 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1) (120 mg, 0.212 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1Hpirazol (44.2 mg, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF (5 mL) bajo N₂ se calentó a 85°C, durante 2 hrs. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. Un precipitado formado que se eliminó por filtración y se descartó. La porción orgánica se separó y lavó con NaHCO₃, agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a *vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM y las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a *vacío*. El producto se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de 1 g de 2,4,6-trimercaptotriazina de sílica bajo gravedad. La columna se lavó con MeOH y los eluyentes combinados se concentraron a *vacío*.

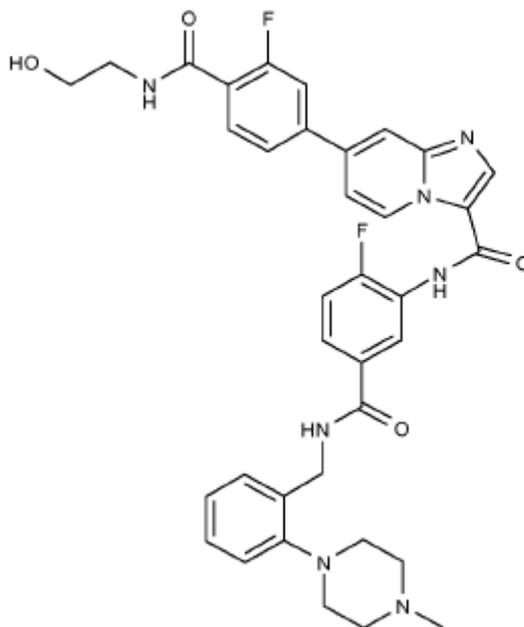
El producto se trituró con THF (1% de MeOH) seguido por éter para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.80 mins; MS m/z 567 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

1 H RMN (400MHz, MeOD) δ 9.6 (1 H, s), 8.6 (1 H, s), 8.4 (1 H, m), 7.9 (1 H, s), 7.8 (1 H, m), 7.6 (1 H, s), 7.45-7.3 (5H, m), 7.2 (1 H, m), 6.7 (1 H, s), 4.75 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.4 (4H, s amplio), 3.2 (4H, s amplio), 2.95 (3H, s).

Ejemplo 1.2

7-(3-Fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



30

Una mezcla que comprende 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Ej. 1.1, etapa 1) (120 mg, 0.212 mmol), ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil) fenilborónico (48.2 mg, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF

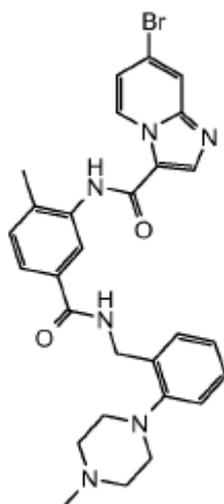
(3 ml) bajo N₂ se calentó a 85°C, durante 2 hrs. Porciones adicionales de ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenilborónico (48.2 mg, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17.33 mg, 0.021 mmol) se adicionaron y se continuó el calentamiento a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla bifásica se filtró. La torta del filtro se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ MeOH/DCM proporcionó un sólido de color beige. El sólido se trituroó con THF/éter y se secó a vacío a 45°C, durante la noche para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.81 mins; MS m/z 668/669 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

av55463 1 H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 9.6 (1 H, s), 8.6 (1 H, s), 8.4 (1 H, d), 8.1 (1 H, s), 8.0 (1 H, t), 7.8 (3H, m), 7.6 (1 H, d), 7.5-7.2 (4H, m), 7.2 (1 H, t), 4.7 (2H, s), 3.75 (2H, t), 3.6 (2H, t), 3.1 (4H, s amplio), 3.0 (4H, s amplio), 2.6 (3H, s).

Ejemplo 1.3(i) y 1.3(ii)

Etapa 1: Ejemplo 1.3 (i): 7-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

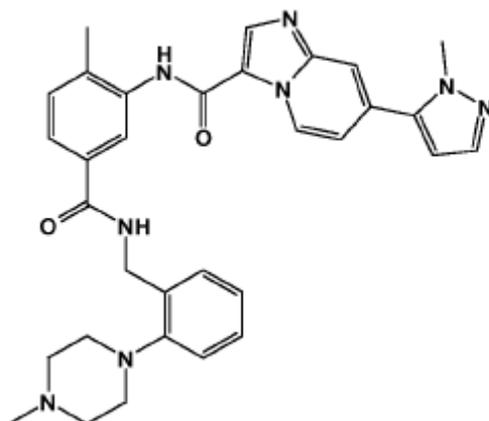


15 Metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-metilbenzoato (Intermedio 1B)(400 mg, 1.030 mmol) y TBD (143 mg, 1.030mmol) en tolueno (10 mL) se trató con (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina (212 mg, 1.030 mmol) y se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante la noche. Se adicionó más TBD (106 mg, 0.82 mmol), la mezcla se calentó a 100°C, durante otras 24 hrs. El solvente se retiró a vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (50 mL) y solución de bicarbonato de sodio (50 ml). La porción orgánica se separó y lavó con bicarbonato de sodio (2 x 25 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó a sequedad para dar un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20 % de NH₃ 2M en MeOH/DCM proporcionó un aceite incoloro. El aceite se disolvió en el volumen mínimo de EtOAc y trituroó con iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

LC-MS: Rt 0.85 mins; MS m/z 561.4 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

25 1 H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1 H), 9.4 (d, 1 H), 8.9 (t, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 8.1 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (d, 1 H), 7.0 (m, 1 H), 4.6 (d, 2H), 3.1 (t, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Etapa 2 Ejemplo 1.3 (ii): 7-(1-Metil-1 H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



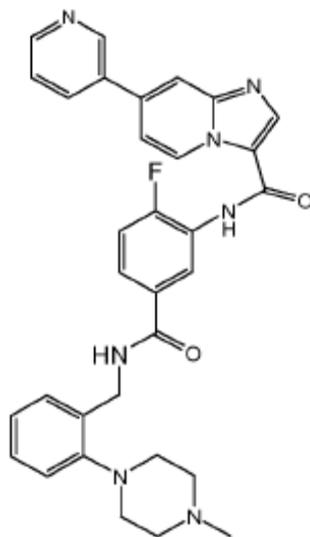
5 Bajo nitrógeno, una mezcla que comprende 7-bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1) (77.8 mg, 0.125 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (51.9 mg, 0.249 mmol) y carbonato de cesio (40.6 mg, 0.125 mmol) en DMF (1 mL) se trató con aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (50.9 mg, 0.062 mmol) y se calentó a 110°C, durant e 1 hr. El solvente se retiró a vacío y la purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM proporcionó un sólido de color negro. El sólido se disolvió en NH₃ 7M en MeOH (12 ml) y se pasó a través de un cartucho secuestrante de 1 g de Pd. El solvente se retiró a vacío y el sólido resultante se secó para producir el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.98 mins; MS m/z 563.5 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

10 av55760 1 H RMN (400MHz, MeOD) δ 9.5 (1 H, d), 8.55 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.8 (1 H, s), 7.7 (1 H, dd), 7.55 (1 H, s), 7.4 (2H, m), 7.2 (3H, m), 7.1 (1 H, t), 6.6 (1 H, d), 4.7 (2H, t), 4.0 (3H, s), 3.1 (7H, b), 2.7 (4H, s), 2.4 (3H, s)

Ejemplo 1.4

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3- carboxamida



15 Bajo nitrógeno, 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Ej. 1.1, etapa 1) (120 mg, 0.212 mmol), ácido piridina-3-ilborónico (33.8 mg, 0.212 mmol), trietilamina (0.030 mL, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF (3 mL) se calentaron a 85°C, durante la noche. Una porción adicional de carbonato de cesio (24.34 mg, 0.075 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6.10 mg, 7.47 mmol) se adicionaron junto con 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina (34.6 mg, 0.212 mmol) y el calentamiento se continua a 85°C, durante 26 hrs. Una porción adicional de carbonato de cesio (24.34 mg, 0.075 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6.10 mg, 7.47 mmol) se adicionaron. La reacción se calentó a 100°C, durante 2hrs. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y el producto resultante que se precipitó se recolectó por filtración. El producto adicional se encontró en la fase orgánica, que se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El

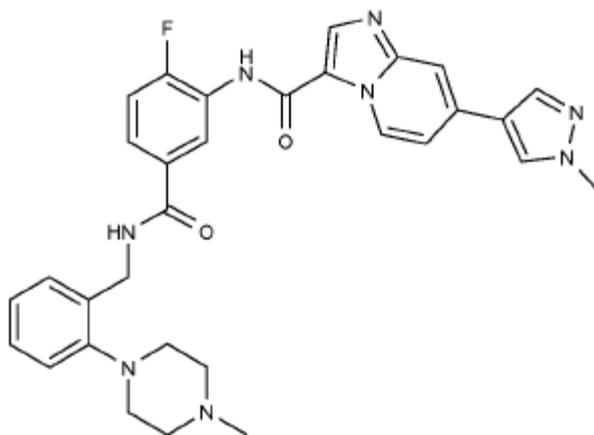
residuo en bruto se combinó con el producto precipitado y se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM. El sólido resultante se purificó por LC-MS preparativa eluyendo con 0.1 % de dietilamina 30-70% de acetonitrilo/agua. Las fracciones del producto se sometieron a partición entre EtOAc y NaHCO₃. La porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío* para proporcionar el compuesto base;

5 LC-MS: Rt 1.79/1.81 mins; MS m/z 564/565 {M+H}⁺; Método 10minLC_v003

1 H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 9.7 (1 H, d), 9.1 (1 H, d), 8.7 (1 H, m), 8.6 (1 H, s), 8.4 (1 H, m), 8.3 (1 H, m), 8.2 (1 H, s), 8.1 (1 H, s), 7.8 (1 H, m), 7.7-7.5 (2H, m), 7.4-7.1 (5H, m), 4.3 (2H, s), 3.1 (4H, m), 2.8 (4H, s amplio), 2.5 (3H, t).

Ejemplo 1.5

10 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoyl)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



Etapa 1: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoyl)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida

15 Una mezcla que comprende 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoyl) fenil)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida (Ej. 1.1, etapa 1) (100 mg, 0.177 mmol) y carbonato de cesio (230 mg, 0.707 mmol) en DME (2.5 mL) y agua (1 mL) bajo nitrógeno se trató con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol seguido por aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (7.22 mg, 8.84 mmol) y se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1 hr. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (4 ml) y EtOAc (10 ml)/ MeOH (1 ml). La porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío*. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM seguido por trituración del sólido resultante con EtOAc proporcionó el compuesto base;

20

LC-MS: Rt 0.89 mins; MS m/z 567 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

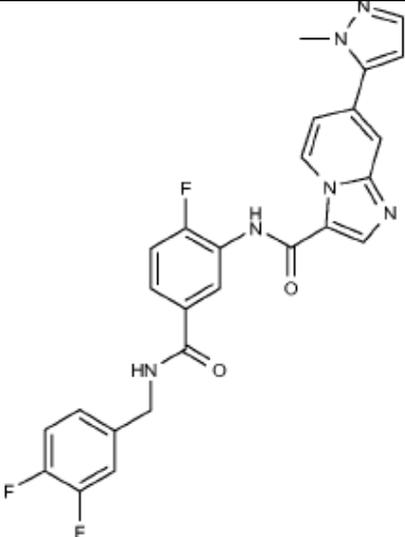
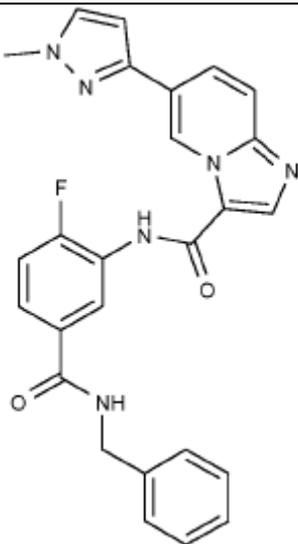
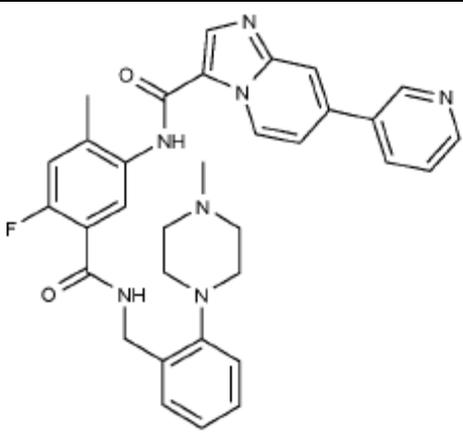
Etapa 2: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoyl)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida clorhidrato

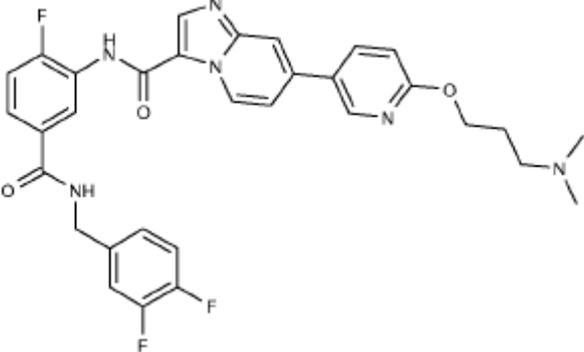
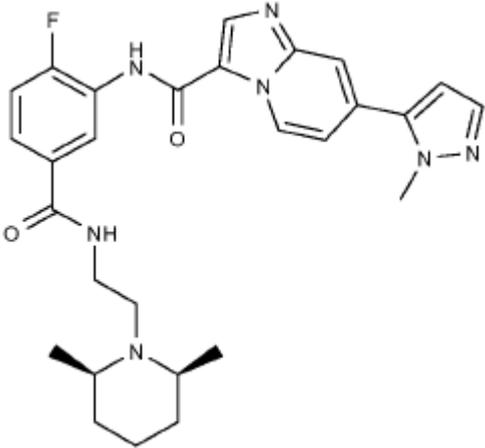
25 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoyl)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2- a]piridina-3-carboxamida (etapa 1) (30 mg, 0.053 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con HCl en éter (0.053 mL, 0.053 mmol) y la solución se evaporó a sequedad y se secó *a vacío* durante la noche para proporcionar el compuesto base; LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 56, [M+H]⁺; Método 2minLC_v003.

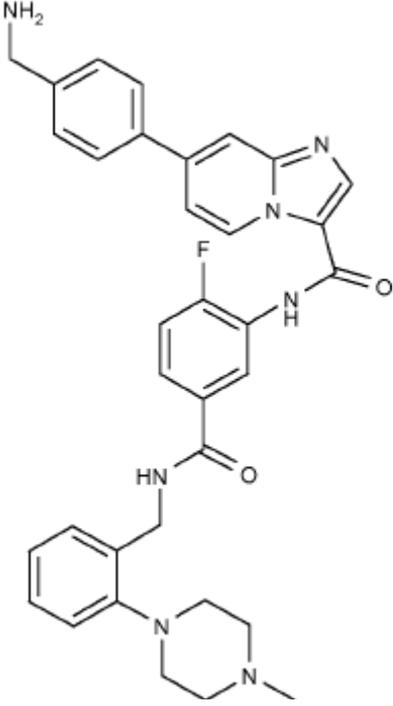
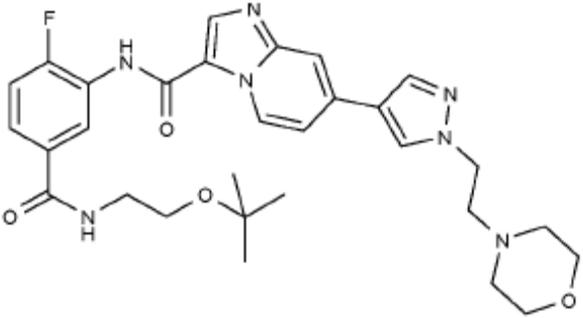
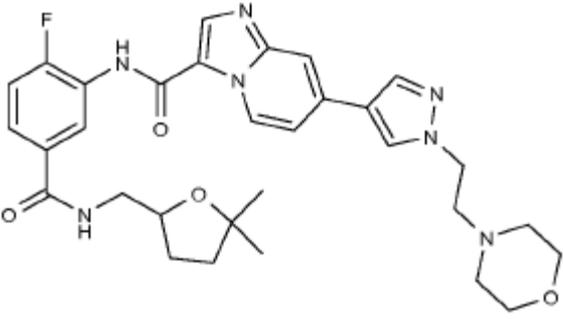
30 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 1.1-1.5 a partir de los compuestos de partida apropiados, las preparaciones de los cuales se detallan en la sección "Preparación de Intermedios".

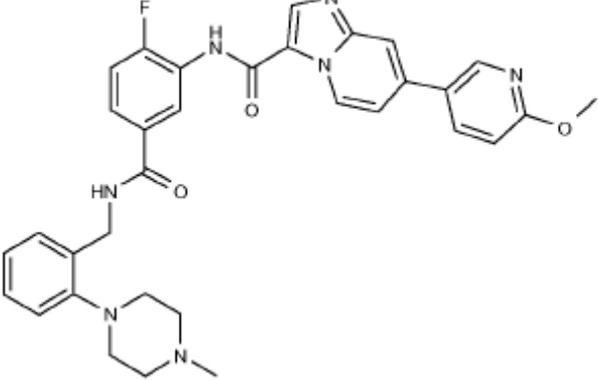
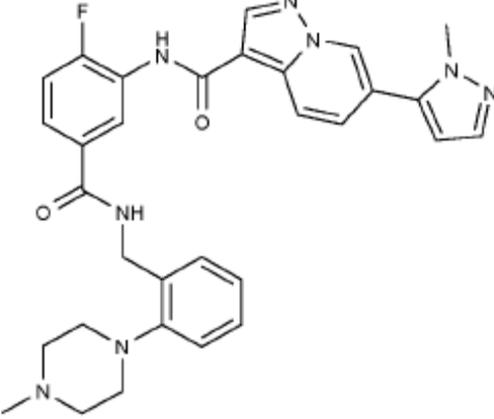
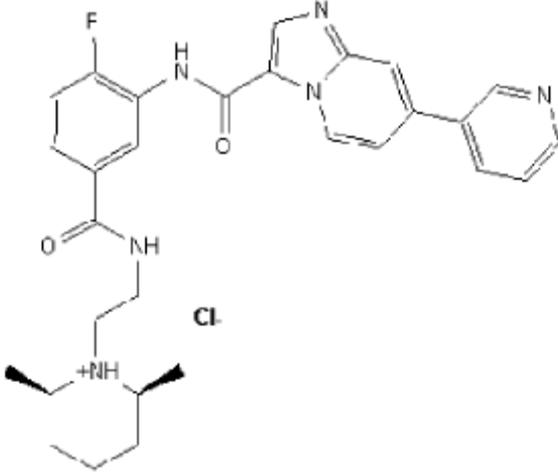
Tabla 1

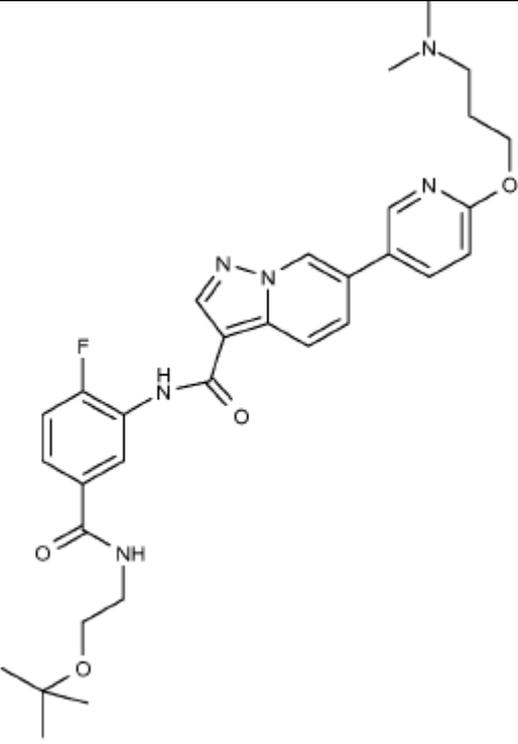
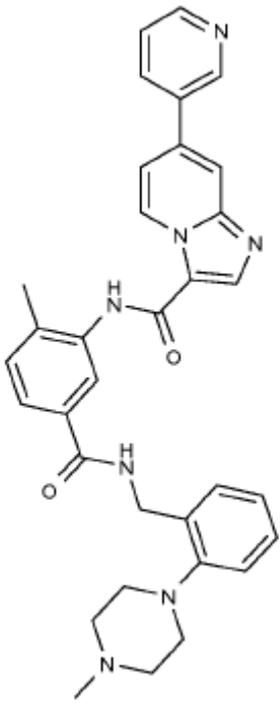
Ej.	Nombre de estructura	[M+H] ⁺ /RMN
-----	----------------------	-------------------------

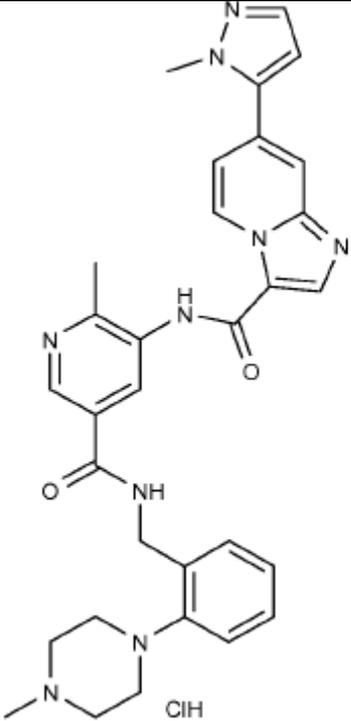
1.6	 <p>N-(5-(3,4-difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt = 3.16 mins; MS m/z 505.4 [M+H]⁺;</p> <p>Método 10minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (1H, s), 9.50 (1H, d), 9.17 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.18 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.01 (3H, s).</p>
1.7	 <p>N-(5-(benzylcarbamoyl)-2-fluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.93 mins; MS m/z 469/470/471 {M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (1H, s), 10.0 (1H, s), 9.1 (1H, t), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, m), 7.9 (1H, d), 7.8 (3H, m), 7.5 (1H, t), 7.35 (4H, m), 7.3 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.5 (2H, d), 3.9 (3H, s).</p>
1.8	 <p>N-(4-fluoro-2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzyl)carbamoyl)-3-(5-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt =0.78 mins; MS m/z 578.5 [M+H]⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.57 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.13 (2H, m), 4.73 (2H, d), 3.05 (4H, m), 2.90-2.75 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s).</p>

	bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	
1.9	 <p>N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetil amino) propoxi) piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.92 mins; MS m/z 603.6 {M+H}+;</p> <p>Método</p> <p>2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, d), 8.5 (1H, s), 8.4 (1H, dd), 8.2 (1H, dd), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, d), 4.3 (3H, m), 7.0 (1H, d), 4.6 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m)</p>
1.10	 <p>N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 1.91 mins; MS m/z 518.40 [M+H]+;</p> <p>Método 10minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 10.7 (1H, s), 10.0 (1/2H, m), 9.5 (1H, d), 9 (1H, t), 8.8 (1H, s), 8.2 (1H, m) 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 6.6 (1H, s) 4 (3H, s), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m), 1.9 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, d), 1.3 (2H, d)</p>

1.11	 <p>7-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.83 mins; MS m/z 592 {M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (amplio 1H, s), 9.5 (1H, d), 9.0 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.25(1H, d), 8.1 (1H, s), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, d), 7.5-7.4 (3H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.1 (1H, t), 4.6 (2H, d), 3.8 (2H, s), 2.9 (4H, s), 2.5 (4H, s), 2.25 (3H, s), 2.1 (2H, s amplio).</p>
1.12	 <p>N-(5-(2-tert-butoxi etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt= 0.83 mins; MS m/z 578.5, [M+H]⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.35 (1H, d), 8.60-8.43 (2H, m), 8.15 (2H, s), 7.97 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.60-7.35 (3H, m), 4.28 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.40 (2H, m), 2.50-2.80 (8H, m), 1.00-1.21 (9H, m).</p>
1.13	 <p>N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt = 0.96 mins; MS m/z 590.5, [M+H]⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (1H, s), 9.38 (1H, d), 8.61 (2H, m), 8.45 (2H, s), 8.16 (2H, m), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.02 (1H, m), 1.70 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s).</p>

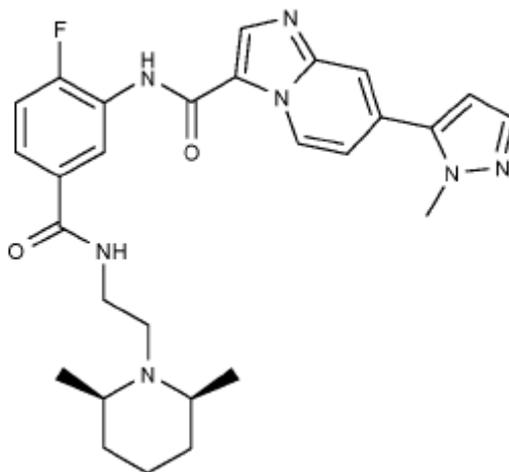
1.14	 <p>N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)-7-(6-metoxi piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt =1.03 mins; MS m/z 594.4, [M+H]⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.30(1H, s), 9.50 (1H, d), 8.99 (1H, t), 8.76 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.52-7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (2H, m), 4.58 (2H, d), 3.32 (3H, s), 2.87 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.23 (3H, s).</p>
1.15	 <p>N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.89 mins; MS m/z 567/568/569 {M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 10.0 (1H, s), 9.9 (1H, m), 9.1 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.9 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.8 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.3 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.6 (1H, s), 4.6 (2H, d), 4.0 (3H, s), 3.6-3.0 (8H, m), 2.9 (3H, d).</p>
1.16	 <p>1-(2-(4-fluoro-3-(7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzamido)etil)-2,6-cisdimetilpiperidinium cloruro</p>	<p>Rt 0.70 mins; MS m/z 515{M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>1H RMN (400MHz, DMSO) δ 10.71 (1H, s), 10.01 (1H, t), 9.72 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.05 (1H, m), 8.90 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.70 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.23 (1H, m), 7.89 (3H, m), 7.51 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40 y 1.30 (6H, 2 x d).</p>

1.17	 <p>N-(5-(2-tert-butoxyetilcarbamoi)-2-fluorofenil)-6-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridina-3-il)pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.92 mins; MS m/z 577{M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 9.0 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.5 (1H, d), 8.4 (1H, d), 8.3 (1H, d), 8.1 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.35 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.4 (2H, t), 3.6 (2H, m), 3.5 (2H, m), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m), 1.25 (9H, s)</p>
1.18	 <p>N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoi)fenil)-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>Rt 0.75 mins; MS m/z 560.5 {M+H}⁺;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN (400MHz, MeOD), δ 9.6 (1H, d), 9.0 (1H, d), 8.6 (1H, dd), 8.5 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.6 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.1 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.0 (4H, b), 2.8 (4H, b), 2.5 (3H, s), 2.4 (3H, s).</p>

1.19	 <p>1-metil-4-(2-((6-metil-5-(7-(1-metil -1H-pirazol-5-il)imid azo[1,2-a]piridina-3-carboxamido) nicotinamido)metil) fenil)piperazin-1-ium cloruro</p>	<p>Rt 0.76 mins; MS m/z 564.5 {M+H}+;</p> <p>Método 2minLC_v003</p> <p>1 H RMN (400MHz, MeOD) δ 9.60 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.39 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.16 (1H, t), 6.65 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.96 (4H, b), 2.66 (3H, s), 2.59 (3H, s)</p>
------	---	--

Ejemplo 1.10

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



5

10

Se adicionó el aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (39.5 mg, 0.048 mmol) a una mezcla que comprende 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (disponible comercialmente) (212 mg, 1.017 mmol), 7-bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4C) (500 mg, 0.968 mmol), Cs₂CO₃ (1262 mg, 3.87 mmol) in 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (4.29 mL). La mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno (x3). La mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1 hora. El agua se retiró con pipeta y la parte orgánica se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se seca cargado sobre sílica. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto base. (Véase la Tabla 1 para los datos de caracterización).

La sal citrato de N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapa 1: metil éster del ácido 3-[(7-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-amino]-4-fluoro-benzoico

5 A la solución del compuesto ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio A etapa 3) (1.26 Kg, 5.23 mol) en DMAC (15 L) se le adicionó gota a gota SOCl_2 (1.86 kg, 15.6 mol) a 10°C en 30 min. A la mezcla resultante caliente a 20°C, se le adicionó el compuesto metil 3-amino-4-fluorobenzoato (884 g, 5.23 mol) en DMAC (3.0 L) durante 30 min. Después de la adición, la temperatura de reacción se incrementó a 30°C. HPLC mostró que la reacción se había completado en 5 min. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 L) durante 20 min. La mezcla se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3 H) 7.57 (dd, $J=7.28, 2.01$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=10.16, 8.66$ Hz, 1 H) 7.90 (td, $J=4.33, 2.38$ Hz, 1 H) 8.29 (m, 2H) 8.90 (s, 1 H) 9.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H)

Rt 6.90 mins; MS m/z 394.0 {M+H}⁺; Método 10 min LC

Etapa 2: ácido 4-Fluoro-3-[[7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil]-amino]-benzoico

15 Metil éster del ácido 3-[(7-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-amino]-4-fluoro-benzoico (etapa 1)(1200 g, 3.060 mol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol (disponible comercialmente) (764 g, 3.67 mol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75.0 g, 91.8 mmol) en dioxano (10 L) y Na_2CO_3 acuoso (2 N, 4.6 L) se calentaron a reflujo durante 6 hr. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se filtró. El filtrado se calentó a reflujo, al cual se le adicionó AcOH (600 g, 10.0 mol) se adicionó gota a gota. Durante el curso de la adición los sólidos se desprendieron de la solución para dar una lechada de color rosa pálido. Después de la adición la mezcla se enfrió lentamente a RT y se filtró. A la torta de filtración se le adicionó dioxano (20 L) seguido del calentamiento a reflujo para obtener una solución. La solución se enfrió a RT y se filtró para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.00 (s, 3 H) 6.67 (s, 1 H) 7.46 (t, $J=9.41$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=6.27$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.47 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Rt 5.40 mins; MS m/z 380.1 {M+H}⁺; Método 10 min LC

25 Etapa 3: {5-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico

30 Ácido 4-Fluoro-3-[[7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil]-amino]-benzoico (etapa 2) (450 g, 1.19 mol), EDC•HCl (454.8 g, 2.372 mol) y HOBt (181.6 g, 1.186 mol) en DMF (3.2 L) a 25°C se agitaron durante 1.5 hr. La reacción se controló por HPLC. A la mezcla de reacción se adicionó gota a gota cis 2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etilamina (222.5 g, 1.423 mol) durante 10 min y la agitación se continua durante 30 min. A la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota una solución acuosa de Na_2CO_3 (5%, 6 L) durante 120 min y el sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua (5 L). Al sólido se le adicionó etanol (5 L) seguido por calentamiento a 70°C, para obtener una solución clara. Se le adicionó gota a gota agua (1.5 L) a 70°C y se agitó durante 30 min. La solución clara se enfrió lentamente a 25°C, durante 2hr. El sólido se filtró, se lavó con etanol (500 mL) y se secó a vacío a 50°C, durante la noche para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.19 (m, 3 H) 1.10 (d, $J=6.02$ Hz, 6 H) 1.55 (br. s., 1 H) 1.50(d, $J=12.30$ Hz, 2 H) 2.42 (br. s., 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.27 (d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 4.00(s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.41 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.77(s, 1H) 8.00 (s, 1 H) 8.14 (d, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.67(s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Rt 4.80 mins; MS m/z 518.2 {M+H}⁺; Método 10 min LC

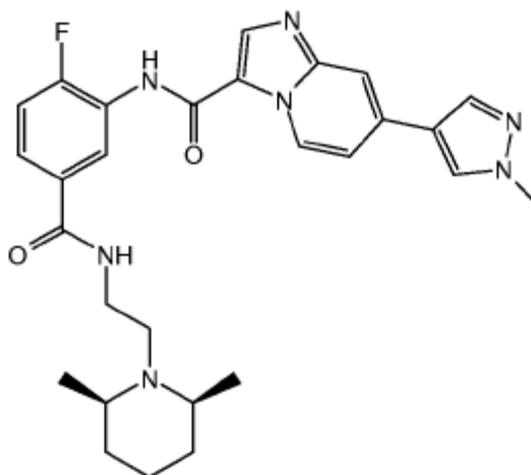
40 Etapa 4: ácido N-(5-((2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida cítrico (1:1)

45 Ácido 7-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico {5-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida (etapa 3)(480 g) se suspendió en etanol (2300 mL) en un matraz de cuatro bocas de 5000 mL equipado con termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C y la suspensión se convirtió gradualmente a clara. Una solución de ácido cítrico (180 g) en acetona (2.4 L) se adicionó durante 1h y la temperatura interna se controló a 45-50°C. La solución clara se agitó a 50°C, durante 2h. Se adicionó una semilla de cristal (1 g) al reactor y la temperatura interna se enfrió a 20°C a una velocidad de 8 °C/h. La mezcla se agitó a 20°C, durante 60 h. El sólido resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con acetona (1 L) y se secó a vacío (bajo 4 mbar a 55°C) durante 24 h para proporcionar el compuesto base;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 3 H) 1.29 (d, $J=6.02$ Hz, 6 H) 1.65 (s., 1 H) 1.73(d, 2 H) 2.59 (m, 4 H) 3.18 (m, 4 H) 3.53 (d, 2 H) 4.00(s, 3 H) 6.68 (s, 1H) 7.41 (d, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80(s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.36 (s, 1 H).

Ejemplo 1.20

- 5 {5-[2-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico clorhidrato



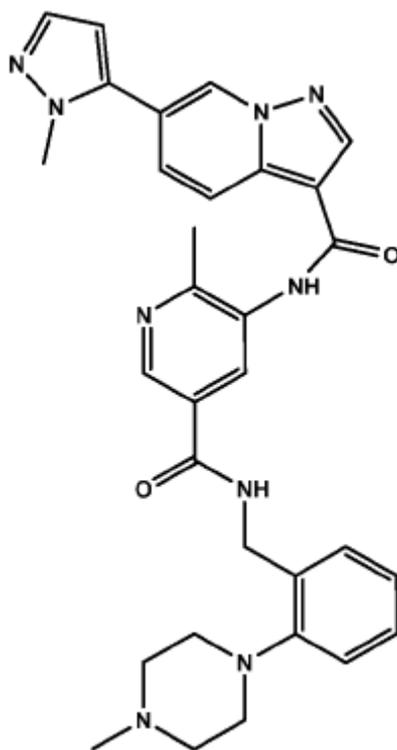
- 10 7-Bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4C) (50 mg, 0.097 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-ilborónico (24.38 mg, 0.194 mmol) y carbonato de cesio (126 mg, 0.387 mmol) se disolvió en DME (215 μl)/agua (108 μl) para formar una solución. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos. Se adicionó aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.95 mg, 4.84 μmol) y la mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 15 mins. El agua se retiró y la parte orgánica se secó cargado sobre sílica. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH_3 2M en MeOH y las fracciones del producto se combinaron y se concentró a vacío. El producto se disolvió en MeOH y se pasó a través de 1 g de 2,4,6-trimercaptotriazina sílica. El solvente se retiró a vacío y el residuo se trituroó con éter. El precipitado resultante se filtró y se secó en el horno para proporcionar el compuesto base;
- 15

LC-MS: Rt 0.30 mins; MS m/z 517{M+H} $^+$; Método 2minLC_v003

- 20 ^1H RMN (400MHz, DMSO) δ 10.4 (1 H, s), 10 (1 H, d), 9.4 (1 H, d), 8.9 (1 H, t), 8.7 (1 H, s), 8.55 (1 H, s), 8.2 (2H, d), 8 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.6 (1 H, d), 7.5 (1 H, t), 4.2 (2H, q), 3.55 (2H, m), 3.4 (4H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1 H, m) 1.9 (1 H, d), 1.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, m), 1.3 (2H, d), 1.1 (1 H t).

Ejemplo 1.21:

6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)piridin-3-il)pirazolol[1,5-a]piridina-3-carboxamida

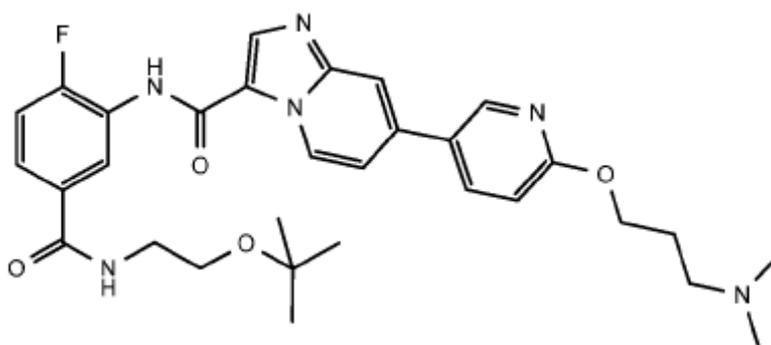


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 1.1 etapa 1, a partir del Intermedio 1 D y (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina;

LC-MS: Rt 0.66 mins; MS m/z 564.7[M+H]⁺; Método 2min pH bajo

5 Ejemplo 2.1

N-(5-(2-tert-Butoxiethylcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



10 7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxiethylcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 2A) (300 mg, 0.629 mmol), N,N-dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)propan-1-amina (202 mg, 0.660 mmol) y carbonato de cesio (819 mg, 2.51 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (7 mL) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno y se trató con aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (25.7 mg, 0.031 mmol). La mezcla se desgasificó una vez más completamente rellenando con nitrógeno y se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1 hr. La parte acuosa se retiró con pipeta y la parte orgánica se absorbió sobre sílica y se purificó por cromatografía eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de EtOAc para proporcionar el compuesto base;

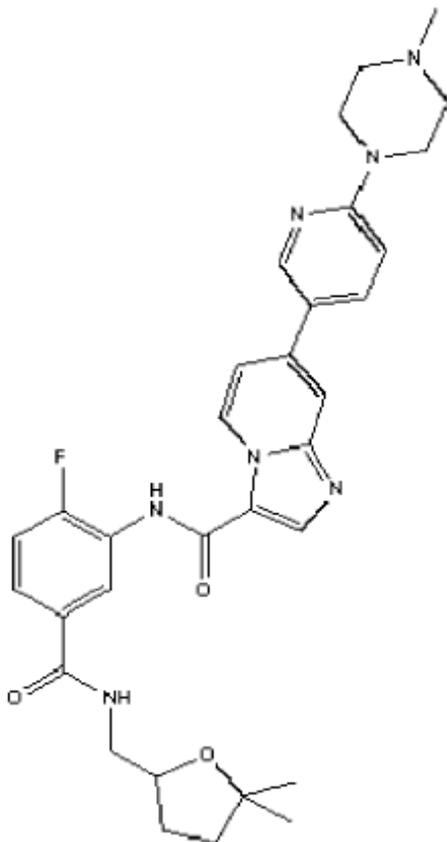
15

LC-MS: Rt 2.55 mins; MS m/z 577.5, [M+H]⁺; Método 10minLC_v003

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1 H, s), 9.46 (1 H, d), 8.73 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 8.55 (1H, t), 8.24 (1H, d), 8.16 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, t), 6.95 (1 H, d), 4.36 (2H, t), 3.45 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.15 (6H,s), 1.87 (2H, m), 1.16 (9H, s).

Ejemplo 2.2

- 5 N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

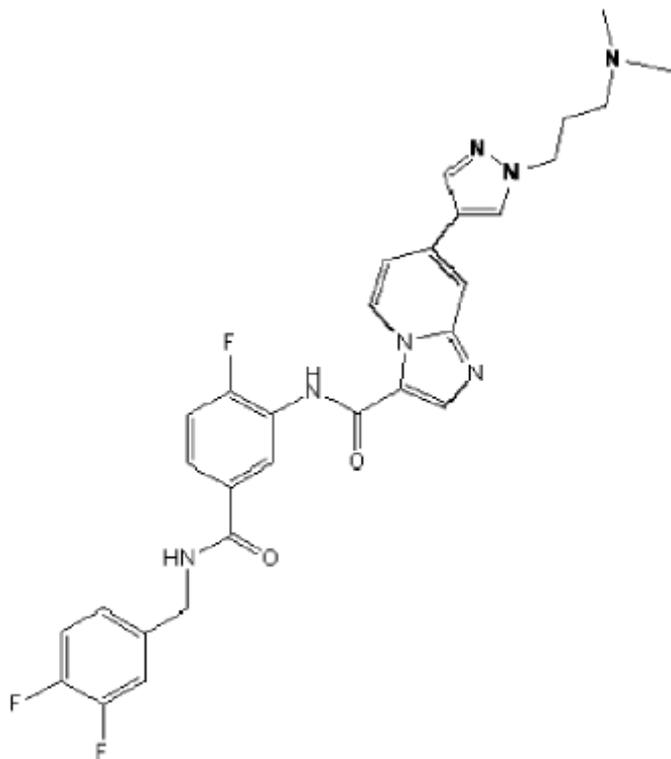


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 2.1, a partir de 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina disponible comercialmente y el intermedio 4E;

- 10 LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 586/587 (M+H)⁺; Método 2minLC_v003

Ejemplo 2.3:

N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(3-(dimetil amino)propil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

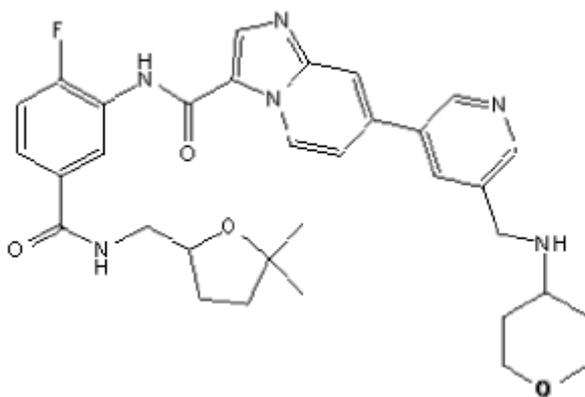


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 2.1, a partir de N,N-dimetil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-amina disponible comercialmente y el intermedio 3A;

LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 576/577/578 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

5 Ejemplo 2.4

N-(5-(((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



10 Etapa 1: N-(5-(((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-formilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 2.1, a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinaldehído y el intermedio 4E;

LC-MS: Rt 0.87 mins; MS m/z 516/517/518 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003

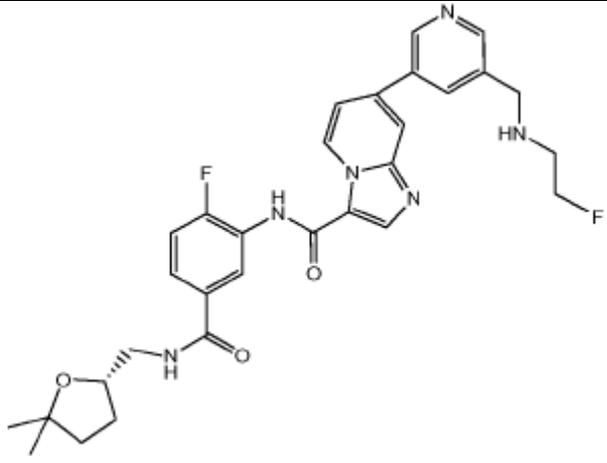
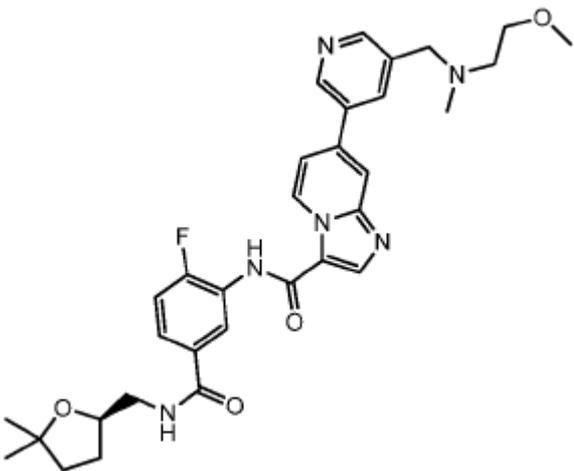
Etapa 2: N-(5-(((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

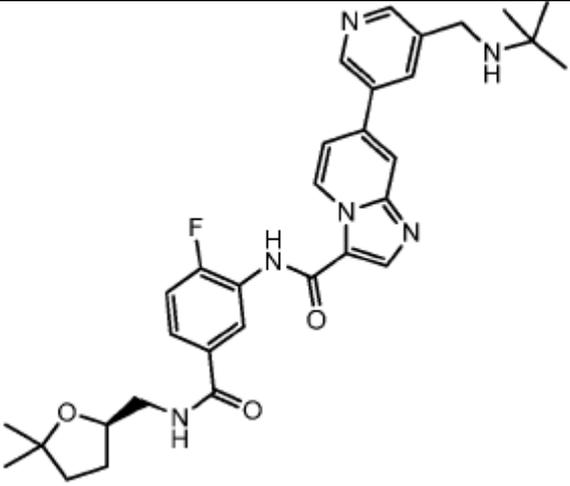
5 Una suspensión de N-(5-(((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoi)-2-fluorofenil)-7-(5-formilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1)(98 mg, 0.19 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (38.4 mg, 0.380 mmol), ácido acético (0.2 mL, 3.49 mmol) y 2-picolina borano (24.16 mg, 0.228 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó a 50°C, durante 3 hrs. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se volvió a disolver en 10% Me- OH/EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. y H₂O. La porción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 601/602 {M+H}⁺; Método 2 min LC_v003

10 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 2.4 a partir de los compuestos de partida apropiados, las preparaciones de los cuales se detallan en la sección de "Preparación de Intermedios".

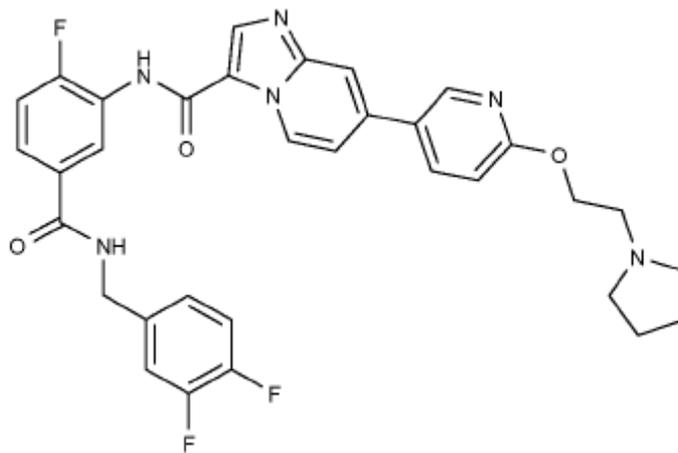
Tabla 2

Ej.	Nombre de estructura	LC-MS/RMN
2.5	 <p>(S)-N-(5-(((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil) carbamoi)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-fluoroetil) amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 563/564 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003</p>
2.6	 <p>(R)-N-(5-(((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil) carbamoi)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-metoxietil) (metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>LCMS: Rt 0.68 mins; MS m/z 589 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003</p>

2.7	 <p>(R)-7-(5-((tert-butylamino)methyl)piridin-3-il)-N-5-(((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p>LCMS: Rt 0.69 mins; MS m/z 573 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003</p>
-----	---	---

Ejemplo 3.1

N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



5

Etapa 1: 7-(6-Cloropiridin-3-il)-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

Una mezcla que comprende 7-bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 3A) 100 mg, 0.199 mmol), ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (31.3 mg, 0.199 mmol) y carbonato de cesio (259 mg, 0.795 mmol) en DME (631 µL)/agua (31.5 µL) se purgó con nitrógeno y se trató con aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (8.11 mg, 9.93 µmol) La mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 15 mins. El agua se retiró con pipeta y la mezcla de reacción se diluyó con MeOH. La purificación de la mezcla por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM proporcionó el compuesto base;

10

LC-MS: Rt 0.75 mins; MS m/z 536 {M+H}⁺; Método 2min LC_30_v003

15

Etapa 2: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato

20

Una solución de 2-(pirrolidin-1-il)etanol (30.5 mg, 0.265 mmol) e hidruro de sodio (6.36 mg, 0.265 mmol) en tolueno (442 µL) se agitó a RT, durante 30 mins y se trató con 7-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1). La mezcla de reacción se calentó a 60°C, durante 1 hora y la reacción se inactivó con MeOH húmedo. La purificación de la mezcla por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% (NH₃ 2M en MeOH)/DCM proporcionó un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en MeOH y se trató con HCl 2M

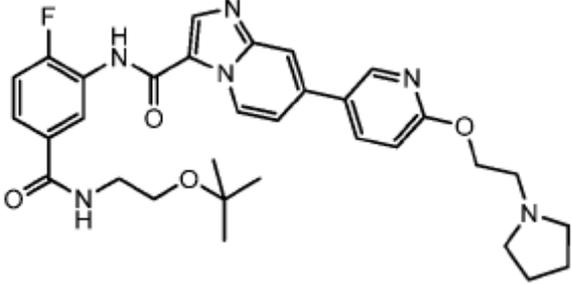
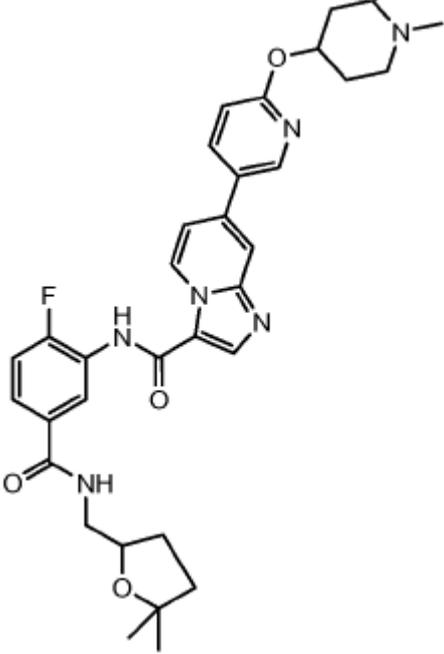
en éter dietílico (1 eq). El solvente se retiró a vacío y la purificación del producto en bruto por cromatografía sobre sílica eluyendo con NH₃ 2M en MeOH/TBME proporcionó un sólido. El sólido se trató de nuevo con HCl 2M en éter dietílico y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.52mins; MS m/z 615 [M+H]⁺; Método 2min LC_30_v003

- 5 1 H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (1 H, s), 9.6 (1 H, s), 8.8 (2H, d) 8.4 (1 H, d), 8.2 (1 H, d), 7.9 (1 H, m), 7.7 (1 H, d), 7.45 (1 H, t), 7.4 (1 H, m), 7.3 (1 H, s), 7.2 (1 H, m), 7.15 (1H, s), 7.1 (1H, d), 7(1 H, s), 4.7(2H, d), (4.5 (2H, d), 3.3 (4H, m), 3.1 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.95 (2H, m).

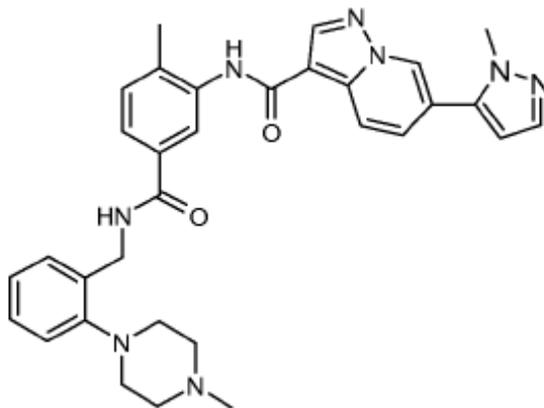
- 10 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 3.1 a partir de los compuestos de partida apropiados, las preparaciones de los cuales se detallan en la sección "Preparación de Intermedios".

Tabla 3

Ej.	Nombre de estructura	LC-MS/RMN
3.2	 <p data-bbox="212 1093 1112 1144">N-(5-((2-(tert-Butoxy)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il) etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LC-MS: Rt 0.87 mins; MS m/z 589 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003
3.3	 <p data-bbox="212 1861 1112 1912">N-(5-(((5,5-dimetil tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((1-metil piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 601/602 {M+H} ⁺ ; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 4.1

6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



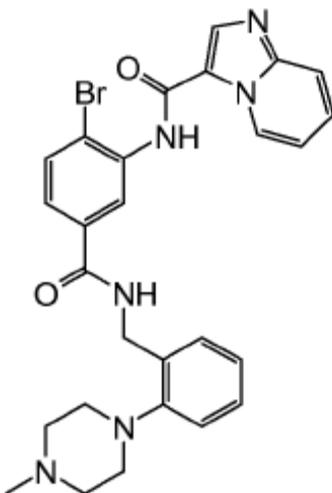
5 6-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida (169 mg, 0.301 mmol), 5-(1,5-dimetil-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-metil-1 H-pirazol (75 mg, 0.391 mmol) y carbonato de cesio (392 mg, 1.204 mmol) en DME (3209 μ L) y agua (1284 μ l) se combinaron para dar una solución de color amarillo. Se adicionó aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6.15 mg, 7.52 μ mol) y la mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1hr. Una porción adicional de aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6.15 mg, 7.52 μ mol) se adicionó y se continuó el calentamiento utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1hr. Se adicionaron 5-(1,5-Dimetil-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.1.0]hexan- 3-il)-1-metil-1H-pirazol (75 mg, 0.391 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6.15 mg, 7.52 mmol) y carbonato de cesio (392 mg, 1.204 mmol). La mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 2hrs. El producto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM seguido por una segunda columna utilizando 0-15% de NH₃ 2M en MeOH/DCM. El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM, se filtró a través de un papel de fibra de vidrio y se purificó por cromatografía preparativa eluyendo con 20-50% de MeCN/agua (0.1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se sometieron a partición entre NaHCO₃ y EtOAc y la parte orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar un aceite incoloro. Se adicionó HCl (1 equiv.) en dioxano y la trituración con EtOAc/EtOH proporcionó el compuesto base como un sólido;

LC-MS: Rt 2.66 mins; MS m/z 563/564/565 {M+H}⁺; Método 10min LC_v003

20 1 H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8.9 (1 H, s), 8.7 (1 H, s), 8.4 (1 H, d), 7.95 (1 H, s), 7.7 (1 H, d), 7.65 (1 h, d), 7.6 (1 H, s), 7.4 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.3 (1 H, m), 7.2 (1 H, m), 7.1 (1 H, t), 6.6 (1 H, s), 4.7 (2H, s), 4.0 (3H, s), 3.0 (4H, m), 2.7 (4H, s amplio), 2.45 (6H, d).

Ejemplo 5.1

N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



25 Etapa 1: 3-Amino-4-bromo-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida

5 Se adicionó N1,N1-dimetil-N2-((propilimino)metileno)etano-1,2-diamina (0.70 mL, 3.99 mmol) a una solución/suspensión agitada de ácido 3-amino-4-bromobenzoico (719 mg, 3.33 mmol), (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina (820 mg, 3.99 mmol) y HOBt (140 mg, 1.0 mmol) en DCM seco (20 mL) en atmósfera de argón. Después de 24 hrs la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó varias veces con agua. El solvente se retiró a vacío y el aceite de color amarillo resultante se trituroó con DCM/ dietil para dar un polvo cristalino de color amarillo;

LCMS: Rt 0.85 min; MS m/z 403.2 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (1 H, d), 6.42 (1 H, br s), 7.30 (3H, m), 7.20 (1 H, d), 7.14 (1 H, t), 6.92 (1 H, d), 4.72 (2H, d), 4.23 (2H, br s), 3.02 (4H, br s), 2.62 (4H, br s), 2.35 (3H, s)

Etapa 2: N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida

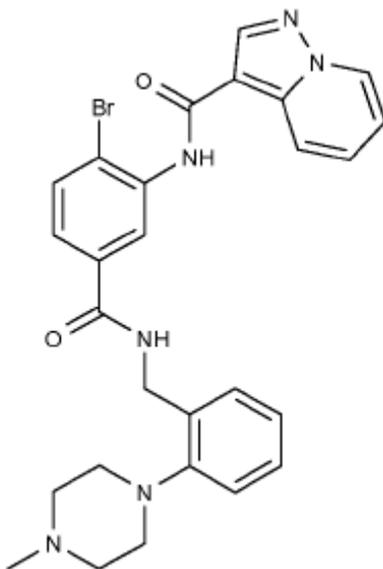
10 Se adicionó lentamente imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil cloruro clorhidrato (0.97 mg, 4.46 mmol) en porciones a una solución agitada de 3-amino-4-bromo-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida (etapa 1)(900 mg, 2.23 mmol) en piridina seca (15 mL). La reacción se agitó a RT, durante 18 hrs y se inactivó con agua. El solvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con una pequeña cantidad de MeOH para disolver el material insoluble luego se sometió a partición entre NaHCO₃ aq. y DCM. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La
15 mezcla del producto en bruto se cristalizó a partir de MeOH para dar un sólido de color blanco;

LCMS: Rt 0.78 min; MS m/z 549.2 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.52 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 7.85 (1 H, d), 7.77 (1 H, d), 7.68 (1 H, d), 7.60 (1 H, t), 7.35 (1 H, d), 7.22 (3H, m), 7.10 (1 H, t), 4.72 (2H, d), 3.0 (4H, br s), 2.67 (4H, br s), 2.37 (3H, s).

Ejemplo 5.2

20 N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida



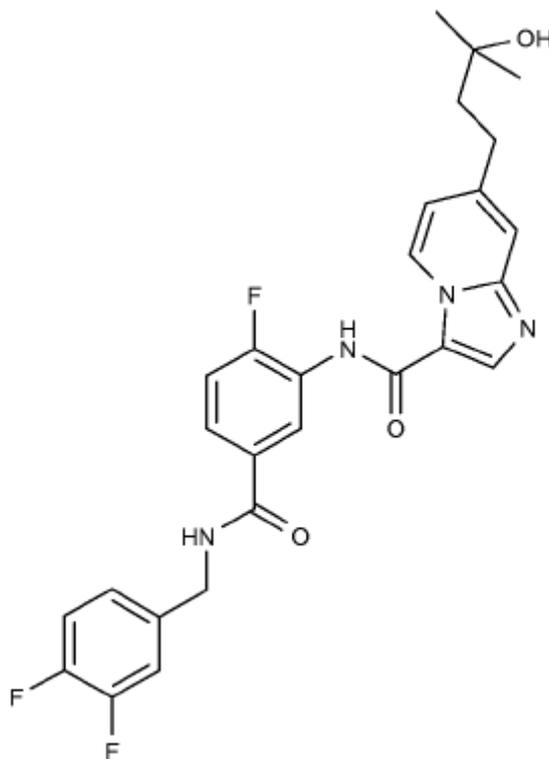
El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 5.1, a partir de 3-amino-4-bromo-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida (Ej. 5.1, etapa 1) y pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil cloruro (disponible comercialmente);

LCMS: Rt 2.12 min; MS m/z 547.3, 549.3 [M+H]⁺; Método pH bajo _v002.

25 1 H RMN (500MHz, d₆-DMSO) δ 9.90 (1 H, s), 9.05 (1 H, t), 8.85 (1 H, d), 8.79 (1 H,s), 8.22 (1 H,d), 8.14 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.57 (2H, d), 2.87 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.23 (3H, s).

Ejemplo 6.1

N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: Etil 3-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)propanoato

5 7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 3A)(1 g, 1.987 mmol), Pd2(dba)₃ (0.091 g, 0.099 mmol) y tritertbutilfosfonio tetrafluoroborato (0.058 g, 0.199 mmol) se combinaron en THF(60 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno (x3). Se adicionó (3-Etoxi-3-oxopropil)zinc(II) bromuro (19.87 mL, 9.93 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C, durante 100 min s. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se absorbió sobre sílica y purificación por cromatografía eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM proporcionó un aceite de color amarillo que se trituró con EtOAc para dar el compuesto base;

LCMS: Rt 0.99 min; MS m/z 525 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

10 Etapa 2: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

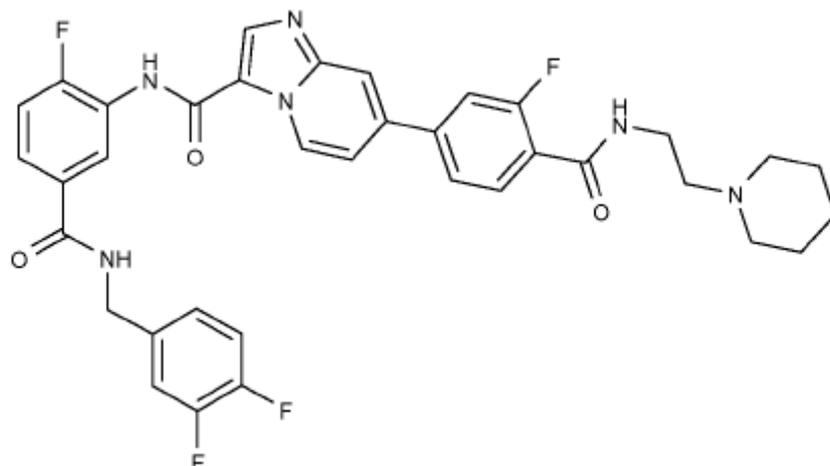
15 Etil 3-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)propanoato (etapa 1)(50 mg, 0.095 mmol) se suspendió en éter seco y se enfrió a 0°C. Se adicionó bromuro de metilmagnesio (0.318 mL, 3.0M en éter, 0.953 mmol) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a RT, durante 16 hrs. La mezcla se sometió a partición entre ácido cítrico aq. al 10 % y EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto base;

LCMS: Rt 0.97 min; MS m/z 511.4 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.45 (2H, d), 9.08 (1 H, t), 8.45 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 7.75 (1 H, m), 7.55 (1 H, s), 7.15-7.38 (3H, m), 7.10 (1 H, d), 4.58 (2H, s), 2.88 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.30 (6H, s).

20 Ejemplo 7.1

N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



Etapa 1: Metil 4-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato

5 7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 3A)(500 mg, 0.993 mmol), metil 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (306 mg, 1.093 mmol) y carbonato de cesio (1295 mg, 3.97 mmol) en agua (2 mL)/DME (5 mL) se mezclaron para dar una suspensión. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se adicionó aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (40.6 mg, 0.050 mmol). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C, durante 1 hr y se sometió a partición EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto en bruto se trituró con MeOH/éter dietílico para proporcionar el compuesto base;

10 LCMS: Rt 1.09 min; MS m/z 567.[M+H]⁺; Método 2min LC_v003

Etapa 2: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoi)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

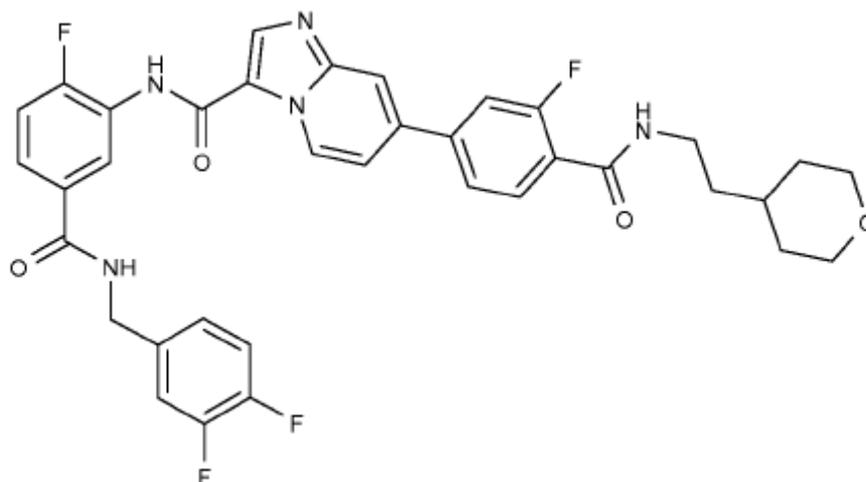
15 Metil 4-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato (etapa 1)(50 mg, 0.087 mmol), 2-piperidin-1-il-etilamina (0.260 mmol), y TBD (12.07 mg, 0.087 mmol) en THF (289 μL) se calentaron a 70°C, durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con DCM utilizando un separador de fase. La porción orgánica se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DMSO. La purificación del producto en bruto se llevó a cabo por LC-MS preparativa. Las fracciones resultantes se cargaron en un cartucho Isolute® SCX-2 prehumedecido (MeOH) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 7M en MeOH. El residuo resultante se trató con HCl 2M (en EtOH, 1 equiv) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base como una sal clorhidrato;

20 LS-MS: Rt 3.79 mins; MS m/z 673 [M+H]⁺; Método 10min LC_v003

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.1 (1 H, s), 9(1 H, bs), 8.6(1 H, d), 8.4(1 H, s), 8.2(2H, m), 7.9-7.7 (3H, m), 7.6(1 H, s), 7.4(2H, m), 7.2(1 H, m), 4.5(2H, d), 3.4(2H, m), 3.2(2H, s), 2.4(4H, m), 1.5 (4H, m) 1.4(2H, m).

Ejemplo 7.2

25 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamoi) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



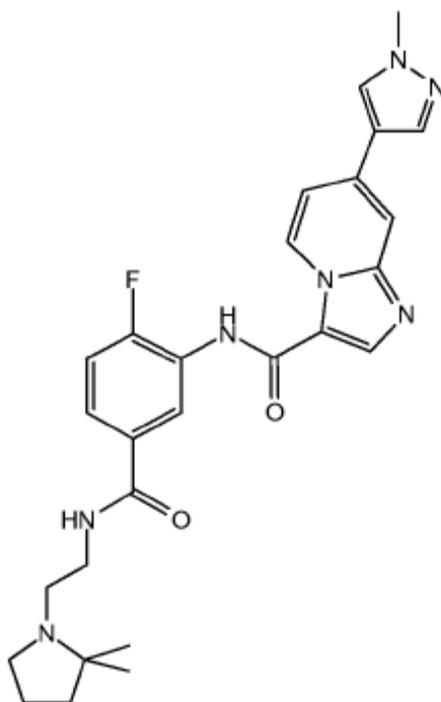
El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.1 utilizando la amina apropiada en la etapa 2. La sal clorhidrato se obtuvo tratando N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2 (tetrahydro- 2H-piran-4-il)etilcarbamoyl)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida con HCl 2M (en éter dietílico) y retirando el solvente a vacío;

5 LC-MS: Rt 3.49 mins; MS m/z 674 [M+H]⁺; Método 10min LC_v003

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.1 (1 H, s), 8.4(2H, m), 8.25(2H, m), 7.9(1 H, d), 7.8(1 H, d), 7.7(1 H, t), 7.65(2H, d), 7.4(3H, m), 7.2(1 H, m), 4.5 (2H, d), 3.8 (2H, M), 3.3 (3H, m), 3.15 (1 H, s), 1.6 (3H, m), 1.5 (2H, m), 1.1 (2H, m).

Ejemplo 7.3

10 N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 4-fluoro-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzoico

Una mezcla que comprende metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato (Intermedio 1A)(5.41 g, 13.79 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-ilborónico (1.911 g, 15.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1.127 g, 1.379 mmol) y carbonato de cesio (13.48 g, 41.4 mmol) en DME (100 mL) y agua (10ml) se calentó a 100°C, duran te 4 hrs. 3

equivalentes de carbonato de sodio se adicionaron y la mezcla se calentó a 100°C, durante 6 hrs. Otros 3 equivalentes de carbonato de sodio se adicionaron y la reacción se calentó a 100°C durante la noche.

5 La mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se calentó, se acidificó a pH3 y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un precipitado de color marrón formado que se recolectó por filtración a vacío y se secó a 45°C para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.68 mins; MS m/z 380/381 {M+H}⁺; Método 2minL C_v003.

Etapa 2: N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoi)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

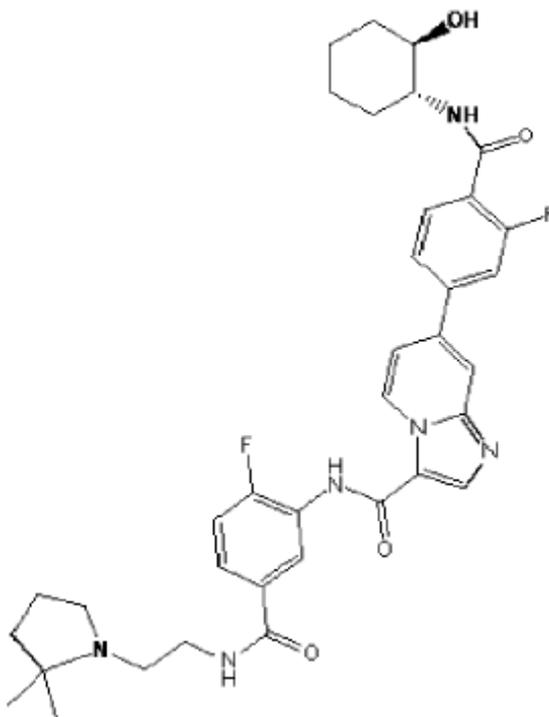
10 Una solución de ácido 4-fluoro-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido) benzoico (etapa 1)(6.31 g, 16.63 mmol), 2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanamina (2.84 g, 19.96 mmol) y trietilamina (6.96 mL, 49.9 mmol) en DMF (36.9 mL) y EtOAc (2 mL) se trató gota a gota con @T3P (anhídrido propilfosfónico) (50% peso/peso en EtOAc) (15.88 g, 24.95 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT, durante 16 hrs y se diluyó con 10% de MeOH/EtOAc (62.7 mL). La mezcla se lavó con 0.5 M LiCl, H₂O y NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 10% de MeOH EtOAc (62.7 mL) (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc y se secó a 45°C para proporcionar el compuesto base;

Una purificación adicional se llevó a cabo cargando el producto en 2 columnas de 10 g de Isolute SCX-2 prelavadas y lavado a través con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2N en MeOH para proporcionar una solución de color marrón que se trituró con EtOAc para el compuesto base;

20 1 H RMN (400MHz), CD₃OD) δ 9.4 (1 H, d), 8.45 (1 H, s), 8.3 (1 H, m), 8.2 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 7.8 (1 H, m), 7.4 (1 H, m), 7.3 (1 H, t), 4.0 (3H, s), 3.5 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.0 (6H, s).

Ejemplo 7.4

N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoi)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilcarbamoi)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



25 Etapa 1: 7-Bromo-N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoi)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

Ácido 3-(7-Bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoico (preparado por hidrólisis de metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato (Intermedio 1A) utilizando NaOH) (700 mg, 1.851 mmol), 2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanamina (290 mg, 2.036 mmol) y trietilamina (0.774 mL, 5.55 mmol) se disolvieron en EtOAc (7.284 mL) y DMF (1.28 ml) para dar una solución de color amarillo. Se adicionó @T3P (anhídrido propilfosfónico)(1.620

mL, 2.036 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 90 mins. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl 0.5M en H₂O y NaHCO₃ sat. La porción orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

LC-MS: Rt 0.67 mins; MS m/z 503/504/505 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

- 5 Etapa 2: Metil 4-(3-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato

El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.3 etapa 1, a partir del ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico y 7-bromo-N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1); LC-MS: Rt 0.75 mins; MS m/z 576/577 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

- 10 Etapa 3: ácido 4-(3-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico

Una mezcla que comprende metil 4-(3-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato (etapa 2)(409 mg, 0.711 mmol) e hidróxido de sodio (142 mg, 3.55 mmol) en MeOH (5 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en agua y se ajustó a pH 5 utilizando HCl 1M. El precipitado sólido se recolectó por filtración y se secó a 45°C. La parte acuosa se concentró a vacío y el residuo se sometió a ultrasonidos en 5% de MeOH en DCM. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se combinó con el precipitado sólido a partir de la primera filtración. El producto combinado se evaporó a sequedad y se secó a 45°C en el horno de vacío.

- 15

LC-MS: Rt 0.68 mins; MS m/z 562/563 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

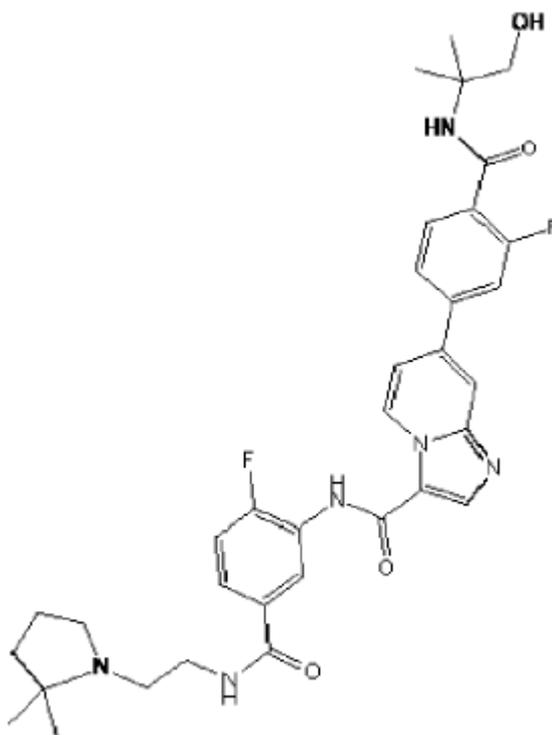
- 20 Etapa 4: N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.3 etapa 2, a partir del ácido (1 R,2R)-2-aminociclohexanol y 4-(3-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (etapa 3); LC-MS: Rt 0.70 mins; MS m/z 659/660 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

25 **Ejemplo 7.5**

N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropanilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

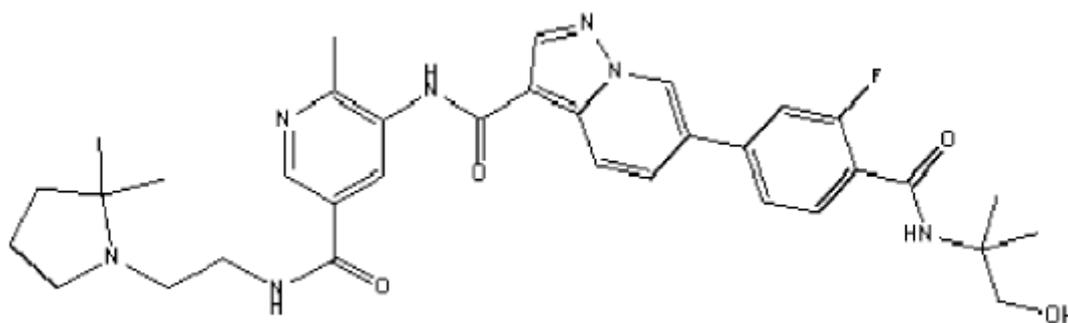
2-



El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.4 a partir del ácido 4-(3-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (etapa 3) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol; LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 633/634/635 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 7.6

- 5 N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida 2-



Etapas 1, 2 y 3: ácido 4-(3-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico

- 10 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.4 etapas 1, 2 y 3, a partir del Intermedio 1 E; LC-MS: Rt 0.72 mins; MS m/z 559 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo v01.

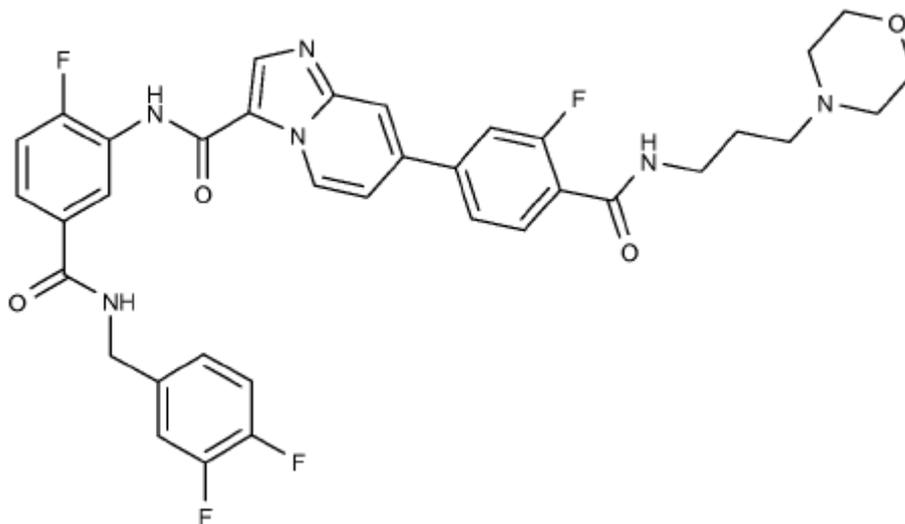
Etapas 4: N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

- 15 Una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (12.64 mg, 0.142 mmol), ácido 4-(3-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico (72 mg, 0.129 mmol) y trietilamina (0.054 mL, 0.387 mmol) en DCM (5 mL) se trató con HATU (53.9 mg, 0.142 mmol) y DMF (1 mL). Después de agitar a RT, durante 3 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat y H₂O. La porción orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica eluyendo con 0-25% de NH₃ 2M en MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un aceite de color naranja que se trituró con EtOAc/hexano para proporcionar un sólido de color marrón pálido.

20 LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 630/631/632 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo v01

Ejemplo 8.1

- 25 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato



Etapa 1: Ácido 4-(3-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenilcarbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico

5 Una solución de metil 4-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenilcarbamoyl)imidazo [1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato (Ejemplo 7.1, etapa 1) (497 mg, 0.862 mmol) y NaOH 2M (4311 μ L, 8.62 mmol) en MeOH (2874 μ L) se agitó a RT durante la noche. El solvente se retiró a vacío y el residuo se acidificó con HCl 2M a pH 2 y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base;

LCMS: Rt 0.66 min; MS m/z 563 [M+H]⁺; Método 2min LC_30_v003

10 Etapa 2: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoyl)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida clorhidrato

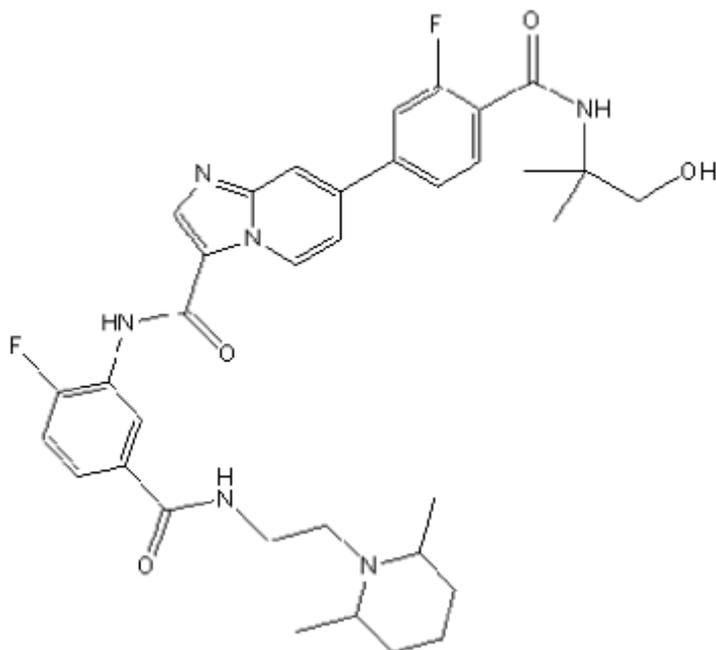
15 Una mezcla que comprende ácido 4-(3-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin- 7-il)-2-fluorobenzoico (100 mg, 0.178 mmol), 3-morfolinopropan-1-amina (51.3 mg, 0.356 mmol), HATU (74.4 mg, 0.196 mmol) y base de Hunig (34.2 μ L, 0.196 mmol) en THF (593 μ L) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró a vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y DCM. La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en Metanol en TBME. El sólido resultante se trató con HCl 2M en éter dietílico y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base;

LCMS: Rt 3.09mins; MS m/z 688 [M+H]⁺; Método 10min LC_v003

20 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.5(1 H, s), 10.4(1 H, bs), 9.5(1 H, d), 9.2(1 H, t), 8.8(1 H, s), 8.6(1 H, bs), 8.3(1 H, s), 8.2(1 H, d), 7.9(1 H, d) 7.8(1 H, m), 7.7(1 H, d), 7.5(1 H, m)m 7.4(1 H, m) 7.2(1 H, m) 4.5(2H, d), 4(2H, d), 3.75(2H, t), 3.45(4H, m), 3.1(4H, m) 2(2H, m).

Ejemplo 8.2

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoyl)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 4-(3-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico

- 5 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 1.20, a partir de 7-bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4C) y ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico;

LCMS: Rt 0.50 mins; MS m/z 294 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

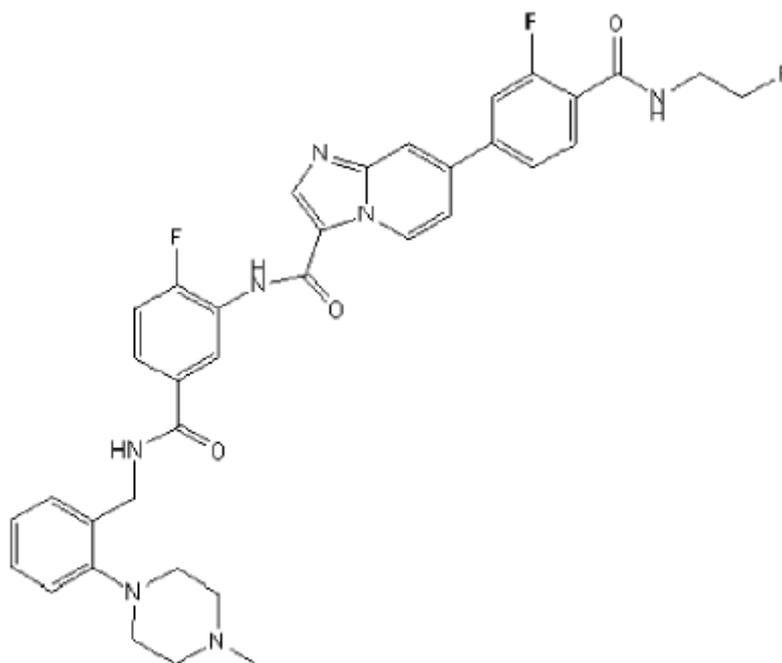
Etapa 2: N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

- 10 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 8.1, etapa 2, a partir del ácido 4-(3-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (etapa 1) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol;

LCMS: Rt 0.73 mins; MS m/z 647 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

Ejemplo 8.3

- 15 7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroetilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzilcarbamoil)fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: Metil 2-fluoro-4-(3-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil) fenilcarbamoil)imidazo[1,2- a]piridin-7-il)benzoato

5 El compuesto base se prepara de forma análoga al Ejemplo 1.1 etapa 2, a partir de 7-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 1.1 etapa 1) y ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico;

LC-MS: Rt 0.79 mins; MS m/z 639/640 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

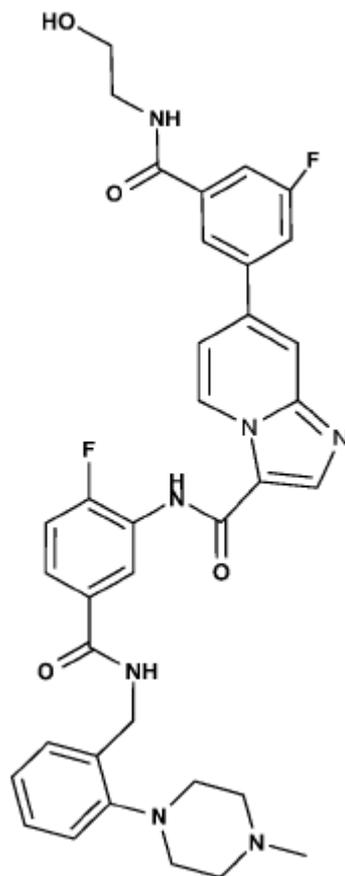
Etapa 2 y 3: 7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroetilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

10 El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 8.1 etapas 1 y 2, a partir de metil 2-fluoro-4-(3-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil) fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)benzoato (etapa) y 2-fluoroetanamina;

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 670/671 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Ejemplo 8.4

15 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)encilcarbamoil)fenil)-7-(3-fluoro-5-(2-hidroxi etilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

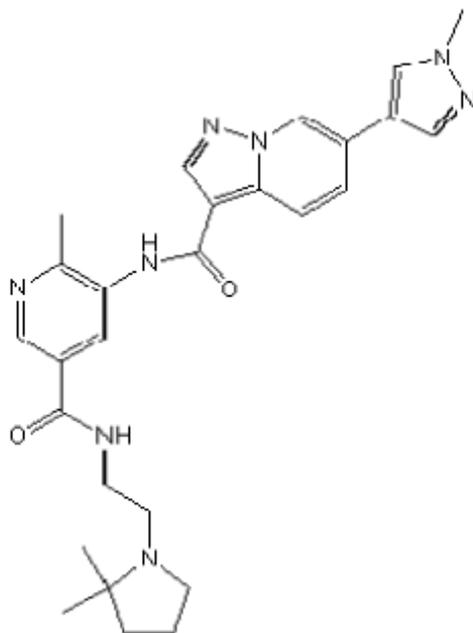


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 8.2 etapas 1 y 2, a partir de 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 1.1 etapa 1 y 2-aminoetanol;

LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 668/669/670 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003.

5 Ejemplo 9.0

N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: Metil 5-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotinato

5 El ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (7.71 g, 32.0 mmol) en tolueno (80 ml) se trató con cloruro de tionilo (18.67 ml, 256 mmol) y se calentó a 110°C, durante 6 hr. El solvente se retiró a vacío y el residuo se trató con piridina (80 ml), metil 5-amino-6-metilnicotinato (4.25 g, 25.6 mmol) y tamices moleculares secadas al horno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche y a continuación, se trató con MeOH (250 ml). La suspensión resultante se retiró por filtración. El filtrado se trituró con metanol y el sólido producido se aisló para proporcionar el compuesto base;

LCMS: Rt 0.91 mins; MS m/z 391.4 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

Etapa 2: Ácido 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotínico

10 Metil 5-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotinato (etapa 1) (7 g, 17.99 mmol), 1- metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4.49 g, 21.58 mmol) y carbonato de cesio (23.44 g, 71.9 mmol) se agitaron en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y agua (25.00 mL). La mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno. Se
15 adicionó aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.350 g, 0.429 mmol) y la mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C, durante 7 hrs y a continuación se enfrió a 50°C y se filtró a través de papel de fibra de vidrio. El filtrado se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 2M y se filtró. El residuo de espuma se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se destiló azeotrópicamente con tolueno (x2). El sólido resultante se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto base;

LCMS: Rt 0.69 mins; MS m/z 377.5 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

20 Etapa 3: N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoyl)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

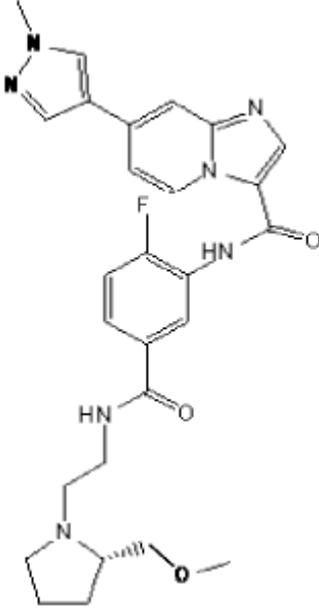
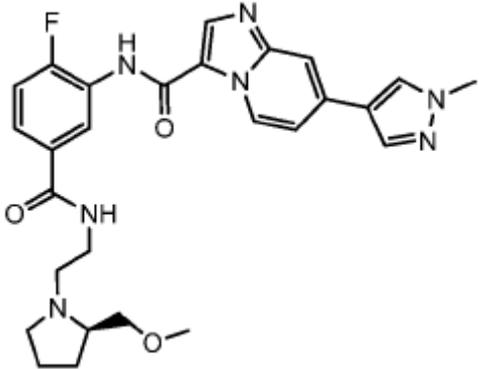
25 Ácido 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotínico (6.6 g, 1.1 equiv) y 2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etanamina (2.397 g, 11.14 mmol) se combinaron en DMF (100 mL) y se trataron con DIPEA (8.34 mL, 47.7 mmol) seguido por HATU (4.44 g, 11.67 mmol). Después de agitar a RT, durante 90 mins, la mezcla se sometió a partición entre agua (1 L) y EtOAc (750 mL). La suspensión resultante se retiró por filtración y la parte orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, cloruro de litio 0.5M, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/TBME proporcionó el residuo que se volvió a cristalizar a partir de acetona para proporcionar el compuesto base;

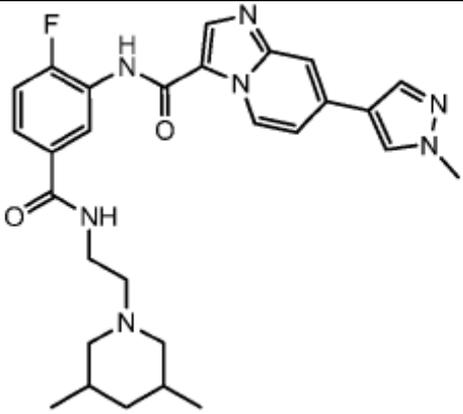
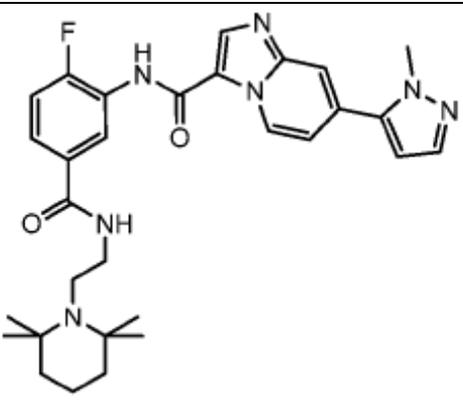
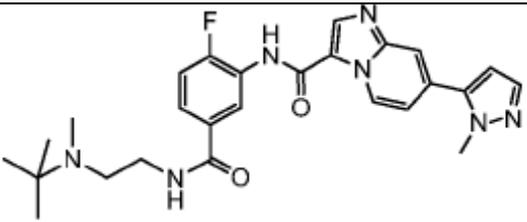
LCMS: Rt 0.61 mins; MS m/z 501 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

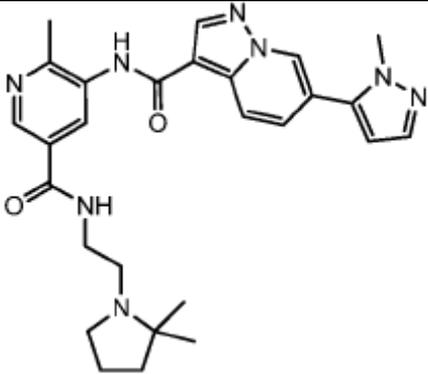
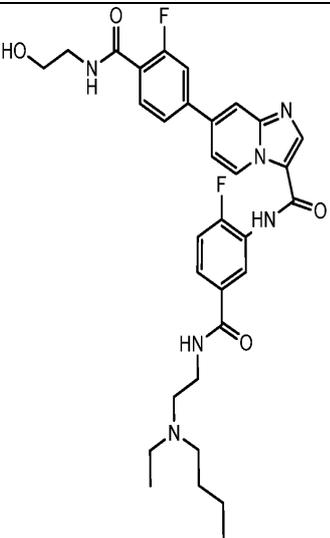
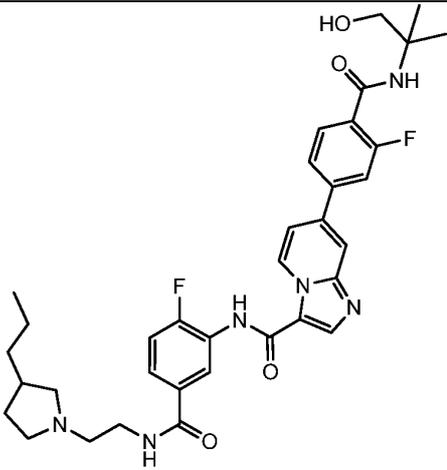
30 1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.75(1H, s), 9.15 (1 H, s), 8.75 (2H, m), 8.58 (1 H, t), 8.32 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.21 (1 H, d), 8.07 (1 H, s), 7.82 (1 H, d), 3.89 (3H, s), 3.34 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.56 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.53 (2H, m) 0.92 (6H, s)

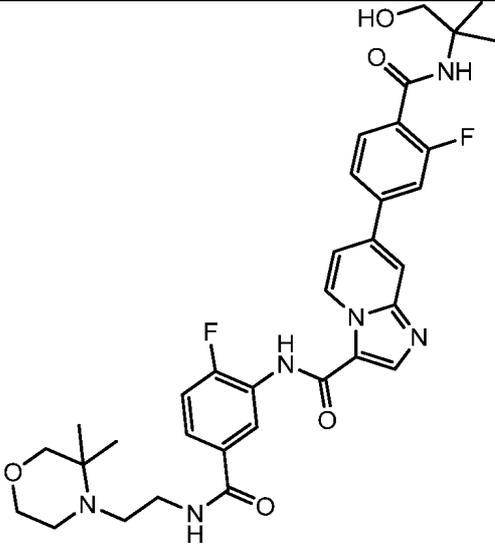
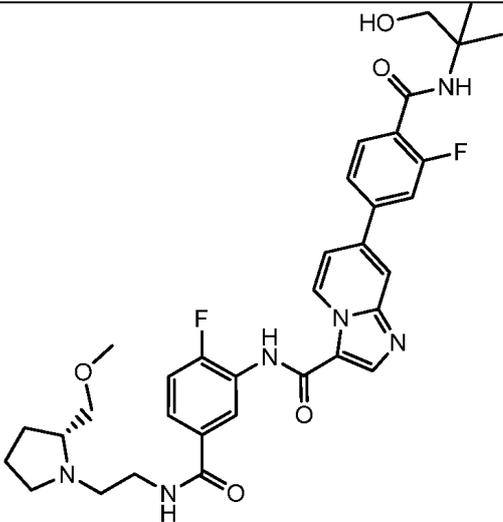
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 4) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 9 a partir de los compuestos de partida apropiados, las preparaciones de los cuales se detallan en este documento y en la sección de "Preparación de Intermedios".

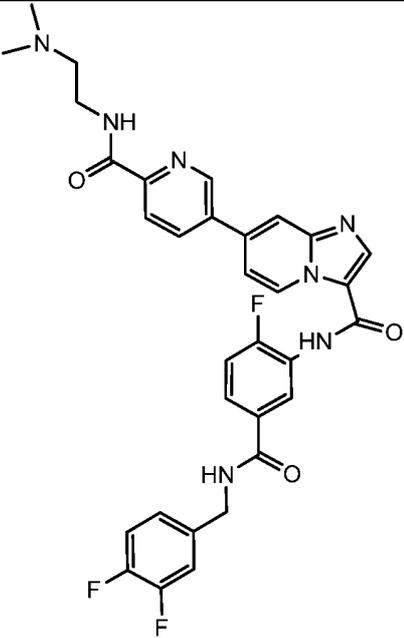
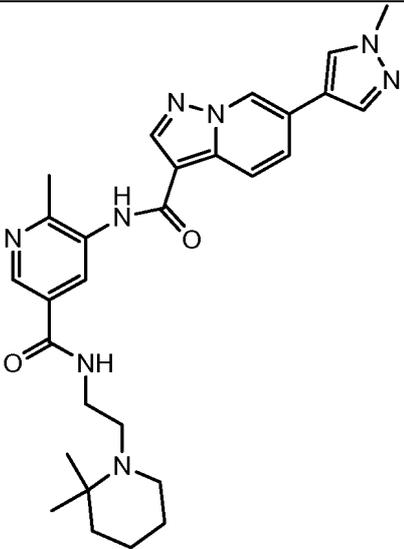
Tabla 4

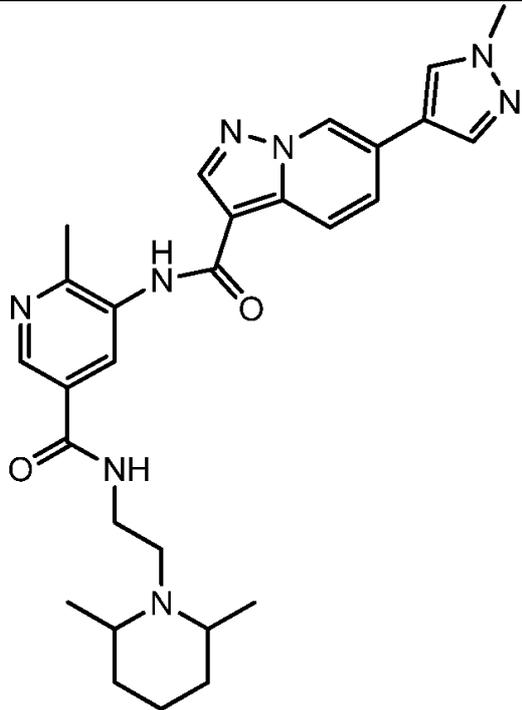
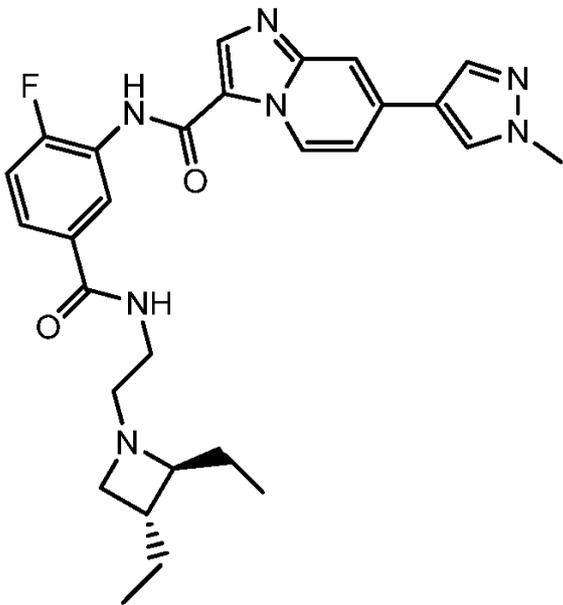
Ej.	Nombre de estructura	LC-MS/RMN
9.1	 <p>(S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(metoxi metil) pirrolidin-1-il)etil)carbamoi)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	Rt 0.59 mins; MS m/z 520 [M+H] ⁺ ; Método 2min Bajo pH v01
9.2	N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoi)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida	Rt 2.40mins; MS m/z 516.5[M+H] ⁺ Método 10min pH bajo v01
9.3	 <p>(R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(metoximetil) pirrolidin-1-il)etil)carbamoi)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	Rt 0.57 mins; MS m/z 520/521 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo v01

9.4	 <p>N-(5-((2-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	Rt 2.36mins: MS m/z 516 [M+H] ⁺ Método 10min pH bajo v01
9.5	 <p>sal clorhidrato N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetra metilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.81 mins; MS m/z 546.4 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo
9.6	 <p>sal clorhidrato de N-(5-((2-(tert-butil(metil)amino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 492.3 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003

9.7	 <p>sal clorhidrato de N-(5-((2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.59 mins; MS m/z 501/502/503 {M+H} ⁺ ; Método 2minLC_v003
9.8	 <p>N-(5-((2-(butil (etil)amino)etil)carbamoil)-2-fluoro fenil)-7-(3-fluoro-4-((2-hidroxi etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 607/608 {M+H} ⁺ ; Método 2minLC_v003
9.9	 <p>7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.79 mins; MS m/z 648.6 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo Int 6B y Int 8A

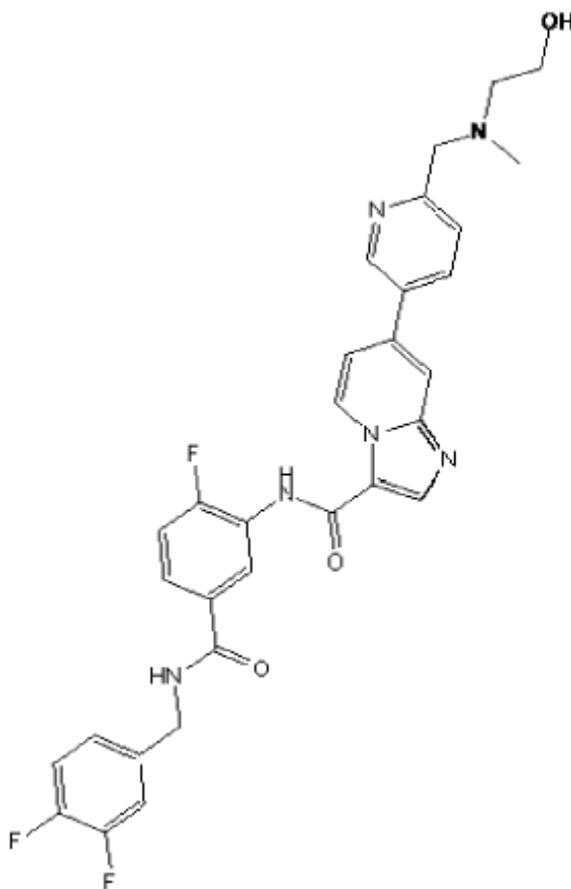
9.10	 <p>N-(5-((2-(3,3-dimetilmorfolino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 650.6 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo
9.11	 <p>(R)-7-(3-fluoro-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 648.7 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo

9.12	 <p>N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 616.6 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo
9.13	 <p>N-(5-((2-(2,2-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 515.7 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo

9.14	 <p>N-(5-((2-(2,6-dimetil piperidin-1-il)etil) carbamoil)-2-metilpiridin-3- il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida</p>	LC-MS: Rt 0.62 mins; MS m/z 515.7 {M+H} ⁺ ; Método 2minLC_v003
9.15	 <p>N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-dietilazetidín-1-il)etil) carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LC-MS: Rt 0.66 mins; MS m/z 518.5 [M+H] ⁺ ; Método 2min pH bajo v01

Ejemplo 10.1:

N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoi)-2-fluorofenil)-7-(6-(((2-hidroxietil) (metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(6-formilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

5 Una mezcla que comprende 7-bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 3A)(2.7 g, 5.36 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinaldehído (1.375 g, 5.90 mmol) y carbonato de cesio (6.99 g, 21.46 mmol) en DME (30 mL) y agua (3 mL) se trató con aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.219 g, 0.268 mmol). La mezcla se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 100°C, durante 1hr. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 10% de trifluoroetanol/CHCl₃. Las capas orgánicas se lavaron con agua y NaHCO₃ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-30% de NH₃ 2M en MeOH/DCM proporcionó el producto base;

10 LC-MS: Rt 0.67 mins; MS m/z 530/531 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Etapa 2: N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(6-(((2-hidroxi etil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

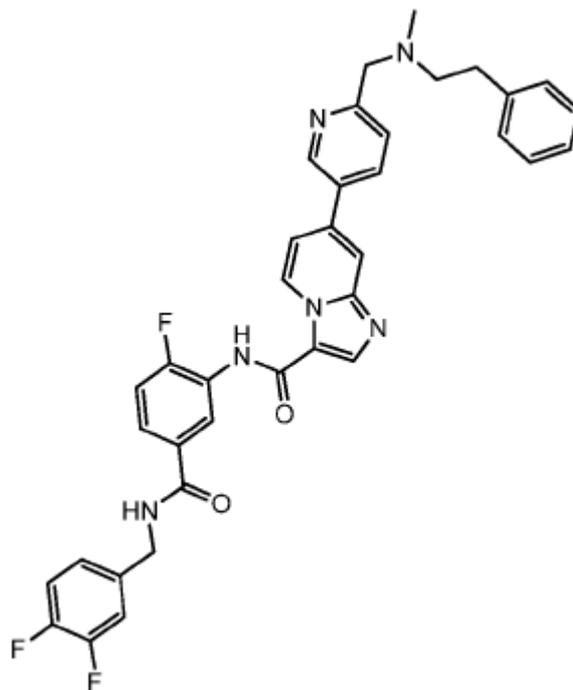
15 Una suspensión de N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(6-formilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1)(100 mg, 0.189 mmol), 2-(metilamino)etanol (70.9 mg, 0.944 mmol) y tamices moleculares en EtOH (2 ml) se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con borohidruro de sodio (7.15 mg, 0.189 mmol). La mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa eluyendo con 25-50% 0.1% de TFA acetonitrilo/agua proporcionó fracciones que se combinaron y se diluyó con NaHCO₃ y 5% de trifluoroetanol/DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se trituró con EtOH/Éter para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco;

20

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 589/590/591 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Ejemplo 10.2

25 N-(5-((3,4-difluorobencil)carbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil (fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

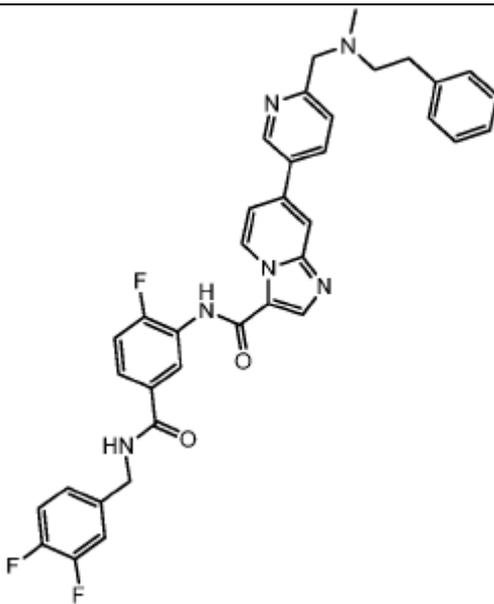


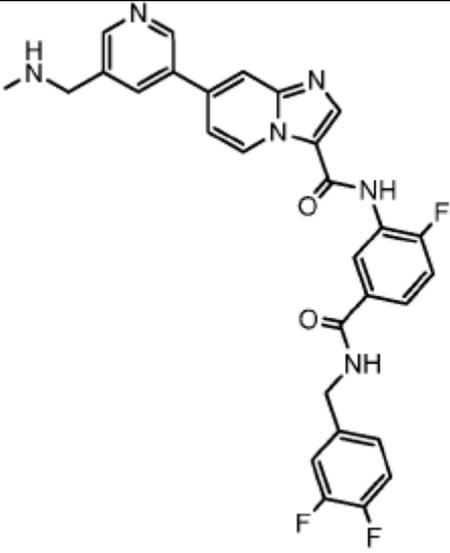
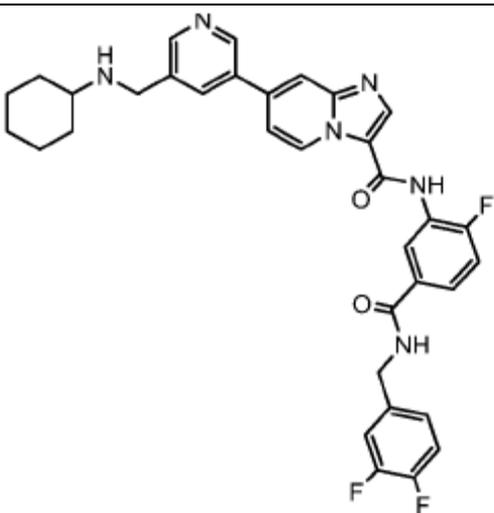
El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 10.1, a partir de la amina apropiada en la etapa 2;

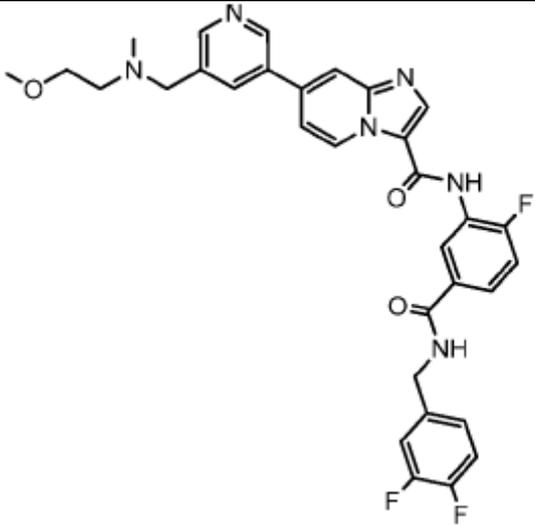
LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 649/650 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003.

- 5 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 5) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 10, a partir de los compuestos de partida apropiados, las preparaciones de los cuales se detallan en este documento y en la sección de "Preparación de Intermedios".

Tabla 5

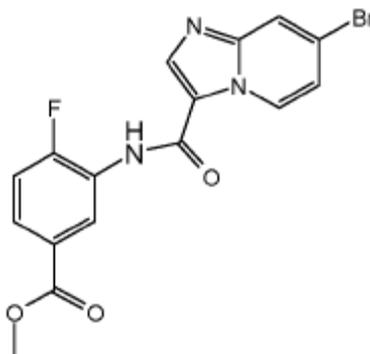
Ej.	Nombre de estructura	[M+H] ⁺ /RMN
10.2	 <p data-bbox="223 1971 1069 2038">N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil(fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	<p data-bbox="1101 1344 1436 1433">LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 649/650 {M+H}⁺; Método 2minLC_v003.</p>

10.3	 <p>N-(5-((3,4-Difluoro bencil) carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-((metilamino) metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbox amida</p>	LCMS: Rt 0.71 mins; MS m/z 544.5 [M+H] ⁺ ; Método A
10.4	 <p>7-(5-((Ciclohexil amino)metil)piridin-3-il)-N-(5-((3,4-difluorobencil) carbamoil)-2-fluoro fenil) imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.80 mins; MS m/z 612.6 [M+H] ⁺ ; Método A

10.5	 <p>N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoyl)-2-fluorofenil)-7-(5-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida</p>	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 602.6 [M+H] ⁺ ; Método A
------	---	--

Preparación de Intermedios

Intermedio 1A Metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato



5

Etapa 1: Potasio (Z)-2-cloro-1-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato

Una suspensión fría (0°C) de etil 2-cloroacetato (17.47 ml, 163 mmol) y formiato de etilo (13.18 ml, 163 mmol) en éter (250 ml) se trató lentamente (durante 3 hrs) con potasio 2-metilpropan-2-olato (18.31 g, 163 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se concentró a vacío y el sólido resultante se lavó con éter y se secó (47°C en un horno de vacío) para proporcionar el compuesto base; 1 H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 8.95 (1 H, s), 3.9 (2H, q), 1.1 (3H, t).

10

Etapa 2: Etil 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato

Una solución de 4-bromopiridin-2-amina (10 g, 57.8 mmol) y potasio (Z)-2-cloro-1-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato (etapa 1) (23.4 g, 124 mmol) in etanol (200 ml) se enfrió a 5°C. Se adicionó gota a gota ácido sulfúrico (7.70 ml, 144 mmol) y la reacción se calentó a reflujo a 90°C, durante 3 hrs. La mezcla se enfrió a RT y se adicionó lentamente TEA (20.03 ml, 144 mmol) y se continuó el calentamiento a 90°C, durante 18 hrs. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se filtró y el sólido se sometió a partición entre EtOAc y HCl 2M acuoso. La capa acuosa se basificó (NaOH, pellets sólidos) y se extrajo utilizando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base;

15

1 H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 9.1 (1 H, d), 8.3 (1 H, s), 8.2 (1 H, s), 7.4 (1 H, d), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t)

20

Etapa 3: 7-Bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico

5 Etil 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato (etapa 2)(30.81 g, 114 mmol) en MeOH (172 mL) se trató con NaOH 2M (172 mL, 343 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C, durante 40 minutos. El solvente volátil se retiró a vacío y el material crudo se trató con solución de bisulfato de sodio 2M para ajustar el pH a 6-7. El sólido resultante se recolectó por filtración y se adicionó a agua (400 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C, durante 1 h. Después del enfriamiento a RT, la suspensión se filtró y se secó en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el producto base;

LC-MS: Rt 0.59 mins; MS m/z 243.1 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Etapa 4: Metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato

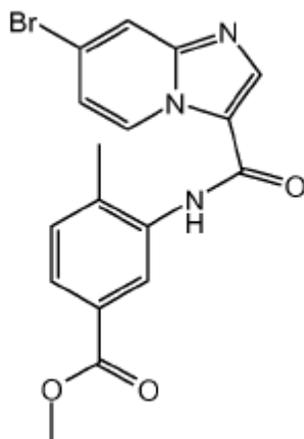
10 Una mezcla que comprende ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (etapa 3)(1.8 g, aproximadamente 7.47 mmol) y cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) bajo N₂ se calentó a reflujo, durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se adicionó metil 3-amino-4-fluorobenzoato (1.263 g, 7.47 mmol) (secado previamente a 45°C) seguido por piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂, durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. El sólido resultante se recolectó por filtración. El filtrado se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío y se trituró con éter para proporcionar un sólido de color crema. Los

15 sólidos se combinaron y se secaron a 45°C para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.97 mins; MS m/z 392 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

1 H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (1 H, s), 9.4 (1 H, d), 8.6 (1 H, s), 8.3 (1 H, m), 8.2 (1 H, s), 7.9 (1 H, m), 7.5 (1 H, t), 7.4 (1 H, d), 3.9 (3H, s).

Intermedio 1B Metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-metilbenzoato



20

Una mezcla que comprende ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 1A, etapa 3) (750 mg, 3.11 mmol) y cloruro de tionilo (5 mL, 68.5 mmol) bajo N₂ se calentó a reflujo, durante 2hrs. La mezcla se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se adicionó Metil 3-amino-4-metilbenzoato (514 mg, 3.11 mmol) (secado previamente a 45°C) seguido por piridina (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂, durante la noche.

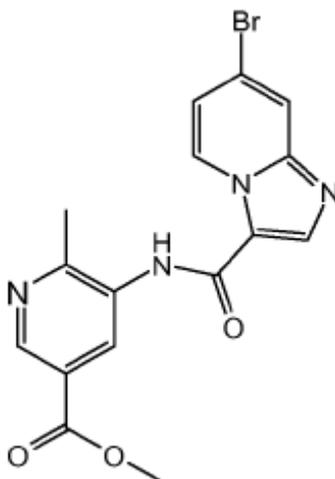
25 La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 50-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto base como un sólido de color naranja;

LC-MS: Rt 0.94 mins; MS m/z 390/391/392 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

30 1 H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.0 (1 H, s), 9.4 (1 H, d), 8.6 (1 H, s), 8.2 (1 H, d), 8.0 (1 H, d), 7.8 (1 H, d), 7.5 (1 H, d), 7.3 (1 H, d), 3.9 (3H, s), 2.4 (3H, s).

Intermedio 1C

Metil 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotinato



Etapa 1: Metil 2-cloro-6-metil-5-nitronicotinato

5 A una suspensión de ácido 6-metil-5-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (disponible comercialmente) (12.5 g, 63.1 mmol) en clorobenceno (210 ml) se le adicionó DMF (2.442 ml, 31.5 mmol) seguido por POCl_3 (23.52 ml, 252 mmol). La mezcla se calentó a 133°C, durante 1 hr. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se enfrió en un baño de hielo, se trató con MeOH (200 mL, 4944 mmol) y se agitó a RT, durante 16hrs. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se sometió a partición entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido cristalino de color rojo;

10 LC-MS: Rt 1.10 mins; MS m/z 230.9 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Etapa 2: Metil 5-amino-6-metilnicotinato

15 Metil 2-cloro-6-metil-5-nitronicotinato (etapa 1) (6.9 g, 29.9 mmol) se adicionó a una suspensión de formiato de amonio (18.87 g, 299 mmol) y 10% Pd(Carbono)(0.522 g, 0.491 mmol) en MeOH (330 ml) y la mezcla se calentó a reflujo, durante 3 hrs. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro) y se lavó a través, con MeOH. El solvente se retiró a vacío y el producto en bruto se trituró con EtOAc para dar un sólido de color naranja. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el producto base.

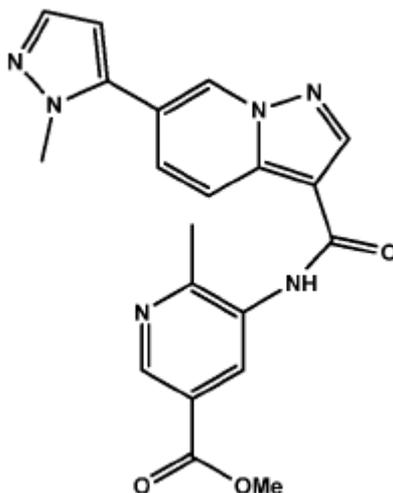
Etapa 3: Metil 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotinato

20 El compuesto base se preparó de forma análoga al Intermedio 1A, a partir de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 1A, etapa 3) y metil 5-amino-6-metilnicotinato (etapa 2);

^1H RMN (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.21 (1H, s), 9.40 (1H, J=7.4, d), 8.83 (1H, s), 8.55 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 8.13 (1H, J=1.6, d), 7.35 (1 H, J=2.0,7.4, dd), 3.89 (3H, s), 2.58 (3H, s)

Intermedio 1D

Metil 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotinato



Etapa 1: Etil 6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato

Una mezcla que comprende etil 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato (1.5 g, 5.57 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.218 g, 5.85 mmol), carbonato de cesio (7.26 g, 22.30 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (91 mg, 0.111 mmol) en DME (10 ml) y agua (4.00 ml) se calentó utilizando radiación de microondas a 70°C, durante 1 hr. Se adicionó adicional aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (91 mg, 0.111 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C, durante 1 hr. Se adicionaron 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.218 g, 5.85 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (91 mg, 0.111 mmol) y se continuó el calentamiento a 100°C, durante 3 hrs. La mezcla se diluyó con 10% de MeOH en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat.. El solvente orgánico se retiró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido resultante se cargó sobre sílica y se purificó por cromatografía eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.92 mins; MS m/z 271.4 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo

Etapa 2: Ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

El compuesto base se preparó de forma análoga al Intermedio 1A etapa 3, a partir de etil 6-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato;

LC-MS: Rt 0.72 mins; MS m/z 243.3 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo

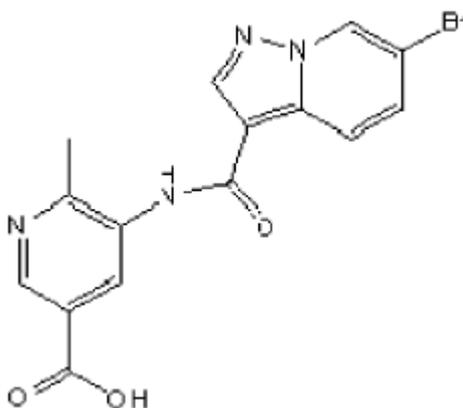
Etapa 3: Metil 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotinato

Se disolvió el ácido 6-(1-Metil-1 H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (etapa 2) en piridina (5 ml, 61.8 mmol) y se adicionó 6-metilnicotinato (247 mg, 1.486 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ aq. sat. (200 ml). La parte acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío para dar un sólido de color amarillo. La purificación del sólido por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/TBME proporcionó el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 391.3 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo

25 Intermedio 1E

ácido 5-(6-Bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotínico

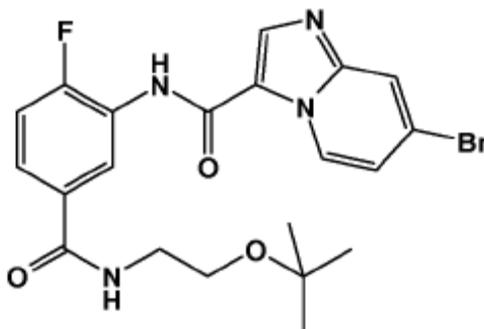


5 Una solución de metil 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-6-metilnicotinato (Intermedio 1C)(1 g, 2.57 mmol) e hidróxido de sodio (1.028 g, 25.7 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó a pH4 por la adición de HCL 1 N y el sólido resultante se recolectó por filtración y se secó a 45°C para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 376/377 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo v01

Intermedio 2A

7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxiethylcarbamoyl)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



10 Etapa 1: 3-Amino-N-(2-tert-butoxiethyl)-4-fluorobenzamida

15 Una mezcla que comprende 2-tert-butoxi-etilamina (1.2 g, 5.12 mmol, 50% peso/peso) y metil 3-amino-4-fluorobenzoato (0.866 g, 5.12 mmol) en THF (10 ml) se trató con TBD (0.713 g, 5.12 mmol) y se calentó a 90°C, durante 16 hrs. Después del enfriamiento a RT, el solvente se retiró a vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La porción orgánica se separó y lavó con ácido cítrico aq. al 10% (x 2), NaHCO₃(sat aq), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del producto en bruto por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto base como un aceite claro;

LC-MS: Rt 1.09 mins; MS m/z 255 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

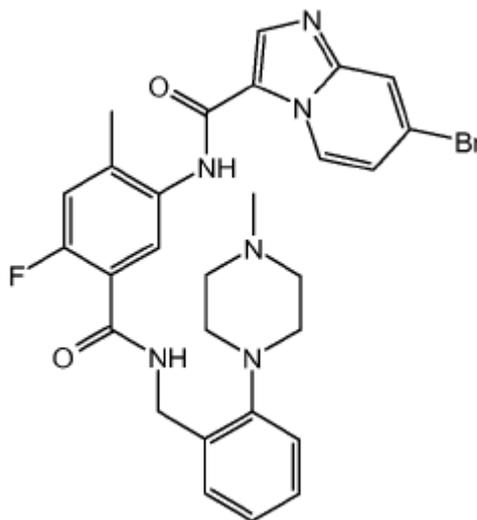
Etapa 2: 7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxiethylcarbamoyl)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

20 Se suspendió ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (disponible comercialmente)(1024 mg, 4.25 mmol) en tolueno (30 ml) y se adicionó cloruro de tionilo (1.550 ml, 21.23 mmol). La mezcla se calentó a 110°C, durante 3 hrs. El solvente se retiró a vacío y el residuo resultante se trató con una solución de 3-amino-N-(2-tert-butoxiethyl)-4-fluorobenzamida (etapa 1) (900 mg, 3.54 mmol) en piridina (10 ml). Se adicionaron los tamices moleculares a la mezcla, se agitó a RT, durante 16 hrs. En un matraz separado, el ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico 640 mg, 2.65 mmol) en tolueno (30 ml) se trató con cloruro de tionilo (0.969 ml, 13.27 mmol) a 110°C, durante 3 hrs. El solvente se retiró a vacío y el residuo sólido se adicionó a la mezcla de reacción en el matraz original. La agitación se continúa, durante 3 días. La mezcla se vertió en MeOH y la suspensión resultante se retiró por filtración. El filtrado se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un sólido, que se trituró con MeOH para proporcionar el producto. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM (2% de MeOH) y se lavó con agua. La porción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar un sólido que se trituró con EtOAc para dar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.96 mins; MS m/z 477(479); 423(421) [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

Intermedio 2C

7-Bromo-N-(4-fluoro-2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3- carboxamida



5 Etapa 1: Ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoico

Ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (1 g, 6.49 mmol) en H₂SO₄ (19 mL, 356 mmol) se enfrió a 0°C en un baño de agua-sal-hielo y se trató gota a gota con mezcla de H₂SO₄ (0.763 ml, 14.31 mmol) y ácido nítrico (0.65 ml, 14.54 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 3 hrs y se vertió en hielo/agua (200 ml) y se agitó durante una hora adicional. La suspensión resultante se recolectó por filtración, se secó a vacío y se recolectó en EtOH, destilación azeotrópica a sequedad para proporcionar el compuesto base.

Etapa 2: Ácido 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoico

Se trató el ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoico (900 mg, 4.52 mmol) en MeOH (70 ml) con formiato de amonio 1 (425 mg, 22.60 mmol) y Pd (Carbono) (144 mg, 1.356 mmol). La mezcla se desgasificó completamente rellenando con nitrógeno y se calentó a 60°C, durante 2 hrs. La mezcla se filtró a través de sílica y se lavó con MeOH. El filtrado se pasó a través de resina SCX-2 (30g 0.67 mmol /g) eluyendo con MeOH (250 ml) seguido por amoníaco 2M en MeOH (250 ml). Los lavados amoníaco/MeOH se evaporaron a sequedad y el residuo resultante en bruto se purificó por recristalización a partir de MeOH para proporcionar el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.53 mins; MS m/z 170 [M+H]⁺; Método 10min LC_v003

Etapa 3: 5-Amino-2-fluoro-4-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida

Una mezcla que comprende (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina (413 mg, 2.010 mmol) y ácido 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzoico (etapa 2)(340 mg, 2.010 mmol) en DMF (3 ml) se trató con DIPEA (0.351 ml, 2.010 mmol) seguido por HATU (764 mg, 2.010 mmol) y se agitó a 25°C, durante 24 hrs. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. La porción orgánica se lavó con NaHCO₃ aq. sat., LiCl 0.5 M y salmuera (cada uno se extrajo de nuevo con EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron a sequedad para dar un aceite de color rosa. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.73 mins; MS m/z 357 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

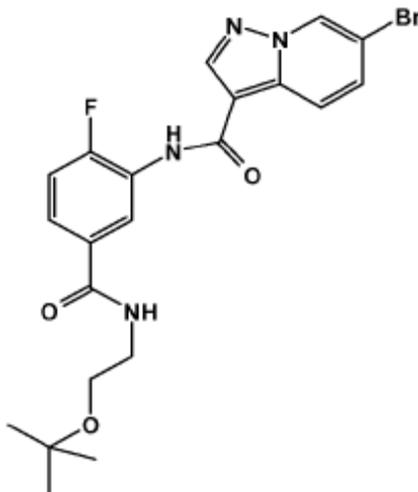
Etapa 4: 7-Bromo-N-(4-fluoro-2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó de forma análoga al 7-bromo-N-(5-(2-tert-butoxietilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 2a etapa 2), a partir de 5-amino-2-fluoro-4-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida (etapa 3);

LC-MS: Rt 0.91 mins; MS m/z 579.4/582.4 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Intermedio 2D

6-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxietilcarbamoil)-2-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

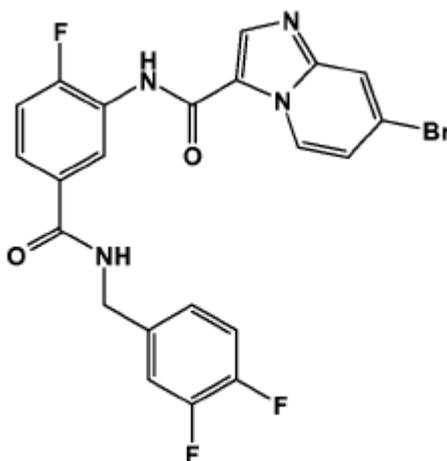


5 El compuesto base se preparó de forma análoga al Intermedio 2A reemplazando el ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (etapa 2) con ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt 1.13 mins; MS m/z 477.1 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003.

Intermedio 3A

7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



10 Etapa 1: 3-Amino-N-(3,4-difluorobencil)-4-fluorobenzamida

Una mezcla que comprende metil 3-amino-4-fluorobenzoato (2 g, 11.82 mmol), (3,4-difluorofenil)metanamina (2.54 g, 17.74 mmol) y TBD (1.646 g, 11.82 mmol) en THF (39.4 ml) se calentó a 80°C, durante la noche. Después del enfriamiento a RT, la mezcla se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto base.

15 Etapa 2: 7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

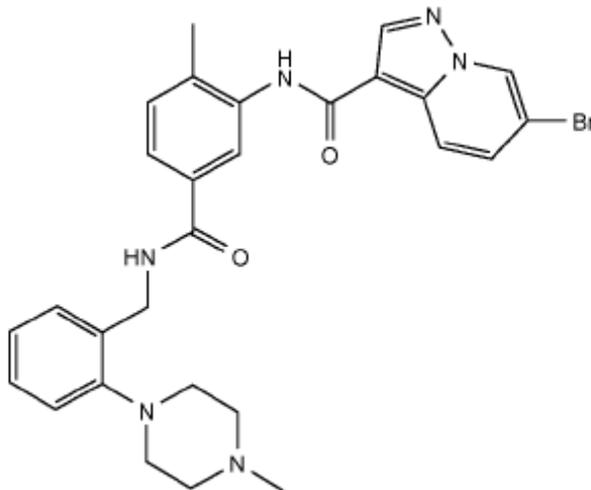
Una mezcla que comprende ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 1A etapa 3) (1.4 g, 5.81 mmol) y cloruro de tionilo (8.48 ml, 116 mmol) se calentó a 100°C, durante 1.5 hrs. La mezcla se concentró a vacío. Se adicionó 3-amino-N-(3,4-difluorobencil)-4-fluorobenzamida (etapa 1) (1.4 g, 5.00 mmol) y piridina (16.65 ml) y la suspensión resultante se agitó a RT, durante 1 hora. Se adicionaron EtOAc y MeOH y la mezcla se filtró. El sólido de color blanco se secó para proporcionar el compuesto base;

20

ES 2 585 048 T3

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 503 {M+H}⁺; Método 2min LC_30_v003

Intermedio 4A 6-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 3-Amino-4-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida

- 5 Una solución de metil 3-amino-4-metilbenzoato (disponible comercialmente) (1.609 g, 9.74 mmol), TBD (2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimidó[1,2-a]pirimidina) (0.678 g, 4.87 mmol) y (2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanamina (disponible comercialmente) (2 g, 9.74 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. a agua. La porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente de 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto base;
- 10

LC-MS: Rt 0.64-0.8 mins; MS m/z 339{M+H}⁺; Método 2min LC_v003

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.6 (1 H, t), 7.25-6.95 (7H, m), 5.0 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.9 (4H, m), (4H, m), 2.2 (3H, s), 2.1 (3H, s).

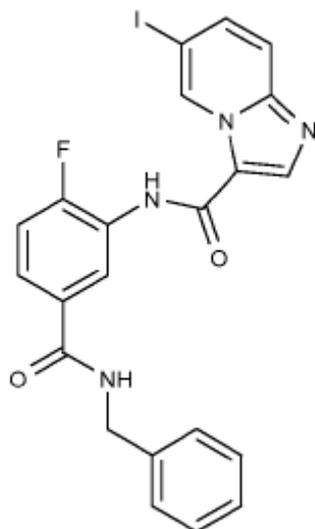
Etapa 2: 6-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida

- 15 Una mezcla que comprende ácido 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (disponible comercialmente)(196 mg, 0.813 mmol) y cloruro de tionilo (2 ml, 27.4 mmol) se calentó a 60°C, durante 1 hr y se concentró a vacío. A esta se le adicionó 3-amino-4-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida (etapa 1) (220 mg, 0.651 mmol) y piridina (5 ml). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente, durante 2 hrs. La mezcla se diluyó con 10% de MeOH en EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ sat., salmuera y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de NH₃ 2M en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto base;
- 20

LC-MS: Rt 0.95 mins; MS m/z 561/563/564 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Intermedio 4B

N-(5-(Bencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico

El compuesto base se preparó de forma análoga al ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 1A etapa 2 y etapa 3) a partir de 5-yodopiridin-2-amina; LC-MS: Rt 1.07 mins; MS m/z 317 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

5 Etapa 2: 3-Amino-N-bencil-4-fluorobenzamida

El compuesto base se preparó de forma análoga al 3-amino-4-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)benzamida (Intermedio 4A, etapa 1) a partir de metil 3-amino-4-fluorobenzoato, bencilamina y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina;

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.9 (1 H, t), 7.4-7.2 (6H, m), 7.0 (2H, d), 5.3 (2H, s), 4.5 (2H, d).

10 Etapa 3: N-(5-(Bencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

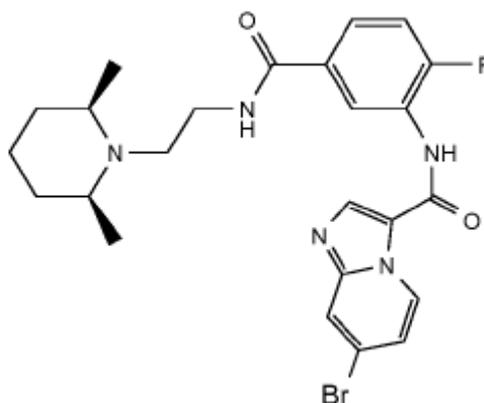
The title compound was prepared from 6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (step 1) and 3-amino N-benzyl-4-fluorobenzamide (step 2) analogously 6-bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 4A);

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (etapa 1) y 3-amino N-bencil-4-fluorobenzamida (etapa 2) en forma análoga 6-bromo-N-(2 metil-5-(2-(4-metil-piperazin-1-il)bencilcarbamoil) fenil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida (Intermedio 4A);

LC-MS: Rt 0.99 mins; MS m/z 515/516/517 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Intermedio 4C

7-Bromo-N-(5-(2-(2-(6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 3-Amino-N-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etil)-4-fluorobenzamida

5 Una mezcla que comprende 2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etanaminio cloruro (4 g, 20.75 mmol) y metil 3-amino-4-fluorobenzoato (3.51 g, 20.75 mmol) en THF (50 mL) se trató con TBD (2.89 g, 20.75 mmol) y se agitó a 80°C, durante 16 hrs. Se adicionaron una porción adicional de metil 3-amino-4-fluoro benzoato (1 g) y TBD (0.5 g) y se continuó el calentamiento, durante 24 hrs. La mezcla resultante se sometió a partición entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo y una vez con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 294 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003.

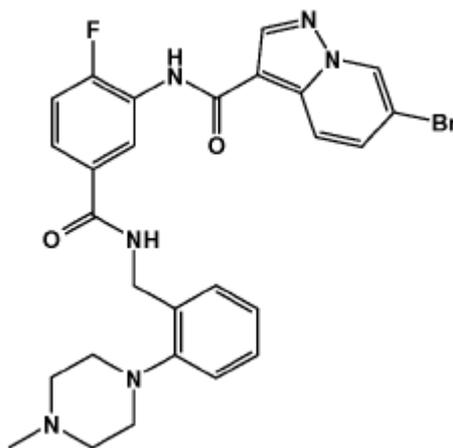
10 Etapa 2: 7-Bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

15 Se suspendió ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 1A etapa 3) (1.150 g, 4.77 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató con cloruro de tionilo (1.045 mL, 14.32 mmol). La mezcla fue a 100°C, durante 2hrs. El solvente se retiró a vacío y el sólido se adicionó a una solución agitada de 3-amino-N-(2-(2,6-cis-dimetil piperidin- 1-il)etil)-4-fluorobenzamida (1.4 g, 4.77 mmol) en piridina seca (5 mL) que contiene tamices moleculares secados al horno. La mezcla se agitó a RT en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El solvente se retiró a vacío y purificación del producto en bruto por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto base;

LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 516{M+H}⁺; Método 2minLC_v003

Intermedio 4D

20 6-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

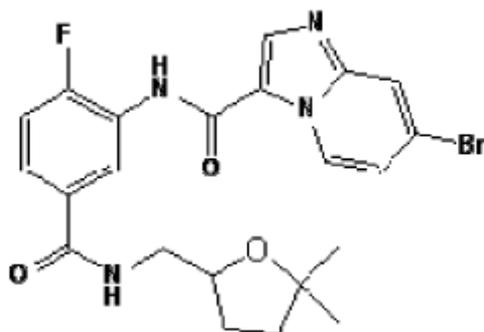


El compuesto base se preparó de forma análoga al intermedio 4A, a partir de los compuestos de partida apropiados;

LC-MS: Rt 0.95 mins; MS m/z 565/568/569 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

Intermedio 4E

25 7-Bromo-N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(Azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano

5-(Bromometil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano (36 g, 186 mmol) en DMF (300 mL) se trató con azida de sodio sólido (12.73 g, 196 mmol) y se calentó a 90°C, durante 4 hrs. La mezcla se dejó a enfriar a RT y se sometió a partición agua (1.5 l) y éter (2 x 500 mL). La capa etérea se separó y lavó con (0.5M) LiCl (500 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto base;

Etapa 2: (5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanamina

5-(Azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano (22 g, 142 mmol) en THF (500 mL) se trató con Trifenilfosfina (39.0 g, 149 mmol) y t se agitó durante 5 mins. Se adicionó agua (50.0 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C, durante 4 hrs. La mezcla se pasó a través de Isolute® resina SCX-2 (200 g 0.67 mmol /g) eluyendo con MeOH(500 mL), DMSO (100 mL), 20% de MeOH:DCM (500 mL), MeOH (500 mL) seguido de amoníaco 7M en MeOH (500 mL). La capa de amoníaco se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto base.

LC-MS: Rt 0.63 mins; MS m/z 243 [M+H]⁺; Método 2min LC_v002_masa baja

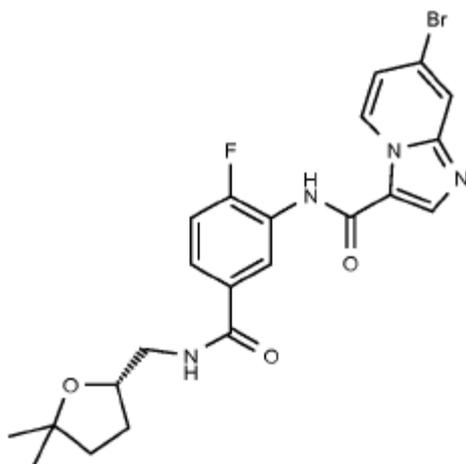
Etapa 3-4: 7-Bromo-N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó de forma análoga al Intermedio 4A etapas 1 y 2, a partir de (5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanamina (etapa 2) y metil 3-amino-4-fluorobenzoato;

LC-MS: Rt 0.96 mins; MS m/z 491 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Intermedio 4F

{5-[(S)-5,5-dimetil -tetrahidro-furan-2-ilmetil]-carbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico

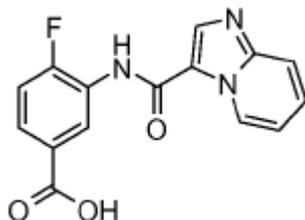


El compuesto base se preparó de forma análoga al Intermedio 4E reemplazando la (5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanamina (etapa 3) con (S)-(5,5-dimetiltetra hidrofuran-2-il)metanamina;

LCMS Rt 0.87 mins; MS m/z 491/492 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

Intermedio 5A

Ácido 4-Fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzoico



5 Etapa 1: Imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil cloruro

Una suspensión de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (5.270 g, 32.5 mmol) en DCM (200 ml) se trató con oxalil cloruro (3.13 ml, 35.8 mmol) seguido por la adición de DMF (0.252 ml, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. El solvente se retiró a vacío, para proporcionar el compuesto base como una sal clorhidrato;

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (1 H, d), 8.77 (1 H, s), 7.99 (2H, m), 7.56 (1 H, t).

10 Etapa 2: Metil 4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzoato

Una solución de metil 3-amino-4-fluorobenzoato (5 g, 29.6 mmol) en piridina (200 mL) se trató con imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil cloruro.HCl (etapa 1)(6.43 g, 29.6 mmol) y la mezcla se agitó a RT, durante 2 días. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se observó una pequeña exotermia. Después del enfriamiento a RT, el precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto base;

15 LC-MS: Rt 0.81 mins; MS m/z 314.2 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (1 H, s), 9.44 (1 H, d), 8.63 (1 H s), 8.34 (1 H, dd), 7.83 (1 H, m), 7.78 (1 H, d), 7.54 (1 H, m), 7.48 (1 H, m), 7.20 (1 H, t), 3.90 (3H, s).

Etapa 3: ácido 4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzoico

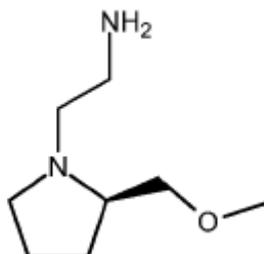
20 Una suspensión de metil 4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzoato (etapa 1) (7.2 g, 22.98 mmol) en agua (30 ml), THF (45.0 ml) y MeOH (15.00 mL) se trató con hidróxido de litio monohidrato (4.82 g, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche y se concentró a vacío para eliminar THF y MeOH. La mezcla resultante se acidificó con HCl 2M para producir un sólido que se recolectó por filtración y se lavó con éter (3 x). El sólido de color blanco se secó en el horno de vacío a 50°C, para proporcionar el compuesto base como una sal clorhidrato;

25 LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 300.2 {M+H}⁺; Método 2min LC_v003

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (1 H, br s), 10.68 (1 H, s), 9.60 (1 H, s), 8.94 (1 H, s), 8.29 (1 H, dd), 8.00 (1 H, d), 7.86 (2H, m), 7.47 (2H, m).

Intermedio 6A

(S)-2-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)etanamina



30

Etapa 1: (S)-tert-Butil 2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etilcarbamato

5 Una suspensión que comprende (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (1 g, 8.68 mmol), tert-butil 2-bromoetilcarbamato (1.946 g, 8.68 mmol), trietilamina (1.210 ml, 8.68 mmol) y carbonato de potasio (1.200 g, 8.68 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeCN. La purificación del producto en bruto por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto base como un aceite incoloro;

1 H RMN (400MHz), DMSO-d₆) δ 3.3 (1 H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (1 H, m), 3.0 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.15 (1H, q), 1.8 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.45 (1 H, m), 1.4 (9H, s).

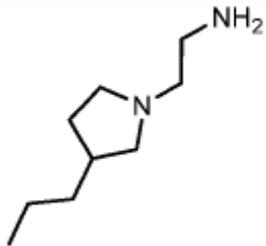
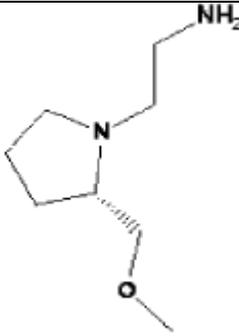
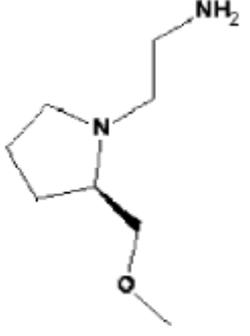
Etapa 2: (S)-2-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)etanamina

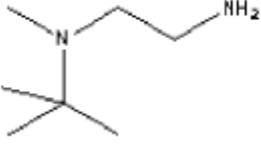
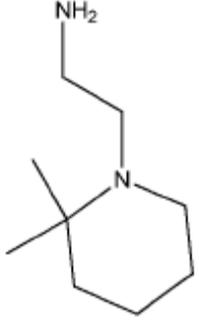
10 Una solución de (S)-tert-butil 2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etilcarbamato (etapa 1)(1.89 g, 7.32 mmol) y en MeOH (5 ml) y se trató con HCl 2M en MeOH (10 equivalentes) a temperatura ambiente durante el fin de semana. El solvente se retiró a vacío para proporcionar el compuesto base;

1 H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3.45 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.1 (1 H, m), 2.9 (1 H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1 H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1 H, m), 2.2 (1 H, m), 0.8 (1 H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).

15 Los intermedios de la siguiente tabla (Tabla 6) se prepararon mediante un método similar al del Intermedio 6A a partir de los compuestos de partida disponibles comercialmente apropiados.

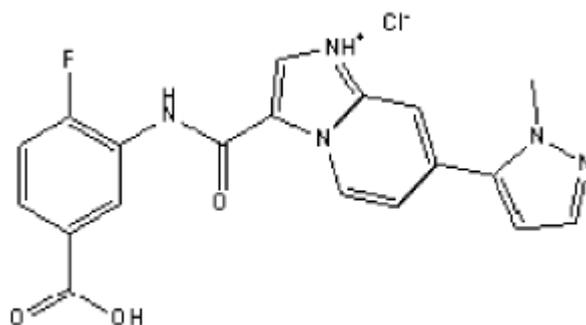
Tabla 6

Int.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
6B		2-(3-propilpirrolidin-1-il)etanamina	1H RMN (400MHz, MeOD) δ 3.5 (2H, t), 2.9 (1H, t), 2.75 (3H, m), 2.55 (1H, m), 2 (3H, m), 1.4 (4H, m), 1 (3H, t)
6C		(S)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etanamina	1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 3.4 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.5 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, q), 1.9 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).
6C		(R)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etanamina	1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1 H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).

6D		(2-(tert-butil (metil) amino)etanamina trifluoro acetato	H RMN (400MHz), DMSO) δ 8.15 (3H, br), 3.60 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.76 (3H, s), 1.34 (9H, s),
6E		2-(2,2-dimetil piperidin-1-il) etanamina	1H RMN (400MHz), CD3OD) δ 3.75-3.42 (4H, m), 3.17 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.55-0.82 (6H, m),

Intermedio 7A

3-(5-Carboxi-2-fluorofenilcarbamoil)-7-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-1-io cloruro

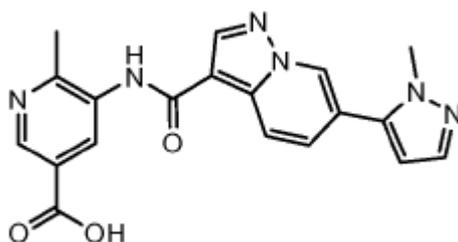


- 5 El compuesto base se preparó de forma análoga al ácido 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotínico (Ejemplo 9.0 etapa 2) a partir de metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato (Intermedio 1A) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol seguido de hidrólisis del metil éster resultante utilizando hidróxido de sodio;

LC-MS: Rt 0.77 mins; MS m/z 380 [M+H]⁺; Método 2min LC_v003

10 Intermedio 7B

Ácido 6-Metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido) nicotínico

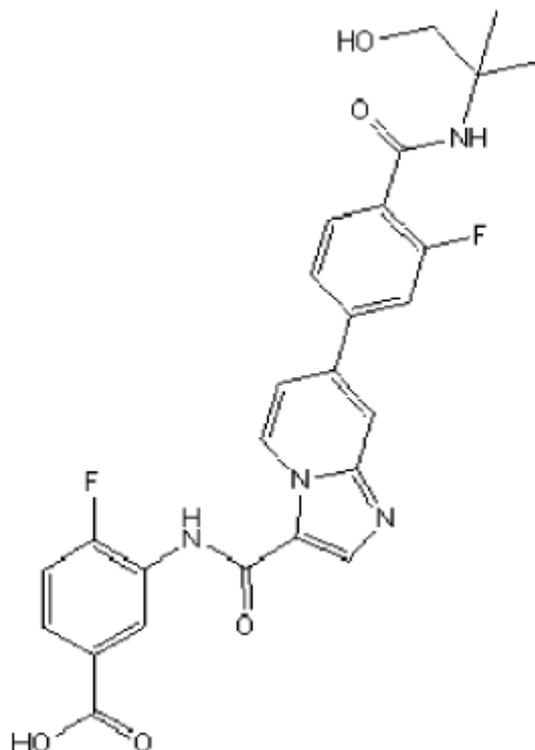


- 15 El compuesto base se preparó de forma análoga al 6-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamido)nicotínico ácido (Ejemplo 9.0 etapa 2) a partir de Intermedio 1C y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol seguido de hidrólisis de metil éster resultante utilizando hidróxido de sodio;

LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 377/378 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Intermedio 8A

Ácido benzoico 4-Fluoro-3-(7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)



5 Etapas 1 y 2: 7-(3-Fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

El compuesto base fue de forma análoga al Ejemplo 9.0 etapas 2 y 3 a partir de

(1) Intermedio 1A y ácido 4-borono-2-fluorobenzoico de forma análoga al Ejemplo 9 etapa 2;

10 (2) ácido 4-(3-(5-Carboxi-2-fluorofenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (etapa 1) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol;

LC-MS: Rt 0.91 mins; MS m/z 580.4 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo v01

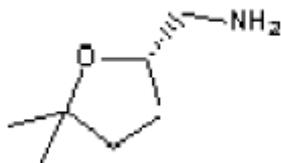
Etapa 2: ácido 4-Fluoro-3-(7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido) benzoico

15 7-(3-Fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida (etapa 1)(590 mg, 1.129 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (10.00 ml) se trató con hidróxido de sodio (181 mg, 4.52 mmol) y se calentó a 60°C, durante 1hr. Después del enfriamiento a RT, el pH de la mezcla se ajustó a pH5 utilizando HCl 2M (2.2 ml). El solvente se retiró a vacío y el producto en bruto resultante se trituró con agua para proporcionar el compuesto base;

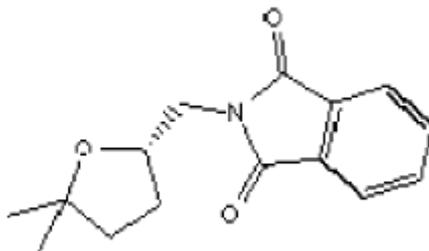
LCMS: Rt 0.92 mins; MS m/z 509.4 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

20 Intermedio 9A

(S)-(5,5-Dimetiltetrahidrofurán-2-il)metanamina



Etapa 1: (S)-2-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)isoindoline-1,3-diona



5 A una solución agitada de (S)-2-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)metanol (14 g, 108 mmol) y PPh₃ (33.8 g, 129 mmol) en THF (140 mL) bajo N₂ se le adicionó ftalimida (17.40 g, 118 mmol) para dar una suspensión. La mezcla se enfrió a 8°C y se adicionó gota a gota DIAD (27.2 ml, 140 mmol) durante 30 mins manteniendo la T interna <10°C. La lechada de color blanco resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ sat. (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. La purificación por
10 cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-20% de EtOAc/iso-hexano proporcionó el compuesto base como un sólido cristalino de color blanco;

LC-MS: Rt 1.02 mins; MS m/z 260 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

Etapa 2: (S)-2-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanamina clorhidrato

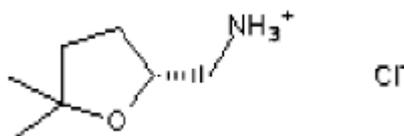
15 Una solución de (S)-2-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (etapa 1) (21.9 g, 84 mmol) en EtOH (440 mL) se agitó a 60°C bajo N₂ y se adicionó hidrato de hidrazina (4.51 mL, 93 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche y a continuación se dejó enfriar a RT. Se adicionó gota a gota HCl 2M (60 ml) para ajustar el pH a pH 1. La lechada se filtró lavando con EtOH (50 ml) y el filtrado se concentró a vacío a un volumen de aproximadamente 50 ml.

20 La mezcla se filtró y se lavó a través con TBME (20 mL) y agua (20 ml). El filtrado se calentó se lavó con TBME (100 ml) y la fase orgánica se extrajo con HCl 2M (50 ml). Las capas acuosas ácidas se combinaron y basificaron a pH 10 con NaOH 2M (-70 ml). Esta mezcla se extrajo con TBME (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Se adicionó lentamente HCl 4M en dioxano (21 ml, 84 mmol) y a continuación la solución resultante se concentró a vacío para producir un aceite de color amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido;

LC-MS: Rt 0.57 mins; MS m/z 164.1 [M+H]⁺; Método 2min pH bajo

25 Intermedio 9B

(R)-2-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanamino)cloruro



Etapa 1: (R)-2-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)4-metilbencenosulfonato

30 (R)-2-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanol [véase Bull chem Soc Japan Vol. 45, No. 3, pp. 916-921, 1972 J Yoshimura et.al p921) (6.7 g, 51.5 mmol) en piridina (50 ml) se trató con Tosyl-Cl (9.81 g, 51.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 72 hrs. El solvente se retiró por evaporación y destilación azeotrópica con tolueno. La mezcla luego se sometió a partición entre acetato de etilo y 10% de ácido cítrico acuoso. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y

la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron a sequedad para dar un aceite oscuro de (R)-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato;

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (2H, d), 7.36 (2H, d), 4.17 (1 H, m), 3.98 (2H, d), 2.47 (3H, s), 2.07 (1 H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.18 (6H, s).

5 Etapa 2: (R)-5-(Azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano

(R)-(5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (etapa 1) (12.8 g, 45.0 mmol) en DMF (50 ml) se trató con azida de sodio (3.80 g, 58.5 mmol) a RT durante la noche a continuación se calienta a 70°C, durante 3 hrs. Se adicionó azida de sodio (3.80 g, 58.5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C, durante 3 hrs, se dejó enfriar a RT. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con cloruro de litio 0.5 M en agua y las capas orgánicas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto base;

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.20 (1 H, dd), 2.05 (1 H, m), 1.85-1.75 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.23 (3H, s)

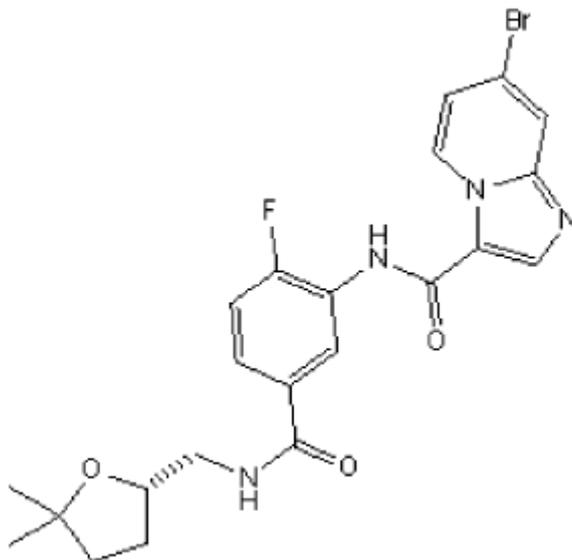
Etapa 3: (R)-(5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanaminio cloruro

(R)-5-(Azidometil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano (etapa 2)(6.98 g, 45 mmol) en tetrahidrofurano (175 ml) y agua (35.0 ml) se trató con trifenilfosfina (12.98 g, 49.5 mmol) y se agitó a RT, durante 20 mins a continuación, se calienta a 80°C, durante 4 hrs. Se adicionó resina sólida Isolute® SCX y se agitó a RT, durante 1 hr. La resina SCX-2 se lavó con amoníaco 7M en MeOH (1 L). La capa de amoníaco se evaporó a sequedad con un baño de agua fría y vacío > 80 mbar. El aceite y residuo se trató con HCl 2N (aq) y el precipitado sólido se retiró por filtración. La parte acuosa se lavó con acetato de etilo y DCM (que contiene 10% de trifluoroetanol.). La parte acuosa se basificó mediante la adición de 2N NaOH (aq) y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se trataron con exceso de HCl en dioxano antes de ser evaporado a sequedad para proporcionar el compuesto base;

1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4.17 (1H, m), 3.09 (1H, dd), 2.87 (1 H, dd), 2.19 (1 H, m), 1.95-1.70 (3H, m), 1.31 (3H, s), 1.27 (3H, s).

Intermedio 9C

25 (S)-7-Bromo-N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

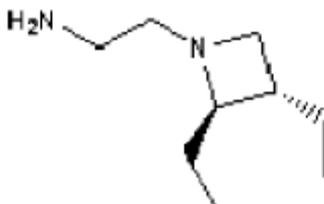


El compuesto base se preparó de forma análoga al Ejemplo 7.4 etapa 1, a partir de (R)-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metanaminio cloruro (Intermedio 9B) y ácido 3-(7-Bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluoro benzoico (preparado por hidrólisis de metil 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-4-fluorobenzoato (Intermedio 1A) utilizando NaOH);

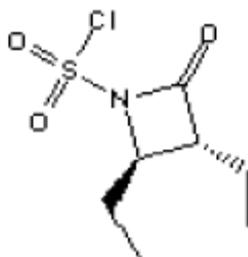
LC-MS: Rt 0.97 mins; MS m/z 489/491.2 {M+H}⁺; Método 2min pH bajo

Intermedio 9D:

2-((2RS,3SR)-2,3-Dietilazetidín-1-il)etanamina



Etapa 1: (2RS,3RS)-2,3-Dietil-4-oxoazetidino-1-sulfonil cloruro



- 5 Clorosulfonilisocianato (5.17 ml, 59.4 mmol) en DCM (12 ml) se agitó a 25°C y se trató gota a gota con (E)-hex-3-eno (7.39 mL, 59.4 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a RT, durante 72 hrs. La mezcla de reacción se calentó durante 6 hrs a 40°C, antes de que sea vertida sobre hielo. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x1), se secaron con MgSO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto base;
- 10 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (1 H, dt), 3.09 (1 H, dt), 2.21 (1 H, m), 1.85 (3H, m), 1.11 (3H, t), 1.05 (3H, t).

Etapa 2: (3RS,4RS)-3,4-Dietilazetidín-2-ona

- (2RS,3RS)-2,3-Dietil-4-oxoazetidino-1-sulfonil cloruro (etapa 1) (3.2 g, 14.18 mmol) en acetona (7 ml) se trató con tiofenol (2.92 ml, 28.4 mmol) y se enfrió a -30°C. Se adicionó gota a gota piridina (1.376 ml, 17.01 mmol) en acetona (2.55 ml) durante 30 mins, manteniendo la temperatura alrededor de -30°C. Después de agitar, durante 30 minutos, se
- 15 adicionó lentamente agua (10 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con éter dietílico (5 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad (aceite incoloro 2.3 g). La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con iso-hexano seguido por éter dietílico proporcionó el compuesto base;

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (1 H, dt), 2.71 (1 H, dt), 1.81 (1 H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t).

20 Etapa 3: 2-((2RS,3RS)-2,3-Dietil-4-oxoazetidín-1-il)acetonitrilo

- (3RS,4RS)-3,4-dietilazetidín-2-ona (etapa 2)(100 mg, 0.786 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78°C y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (0.786 ml, 0.786 mmol) [1 M en THF]. La solución se dejó calentar a 0°C, a continuación, se volvió a enfriar a 0°C antes de adicionar bromoacet nitrilo (0.060 ml, 0.865 mmol). La mezcla se dejó calentar a RT durante la noche. Se adicionó 10% de ácido cítrico acuoso (30 mL) y la mezcla se extrajo con éter (4 x 40 ml). Las
- 25 capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía sobre sílica eluyendo con 0-100% de Et₂O en iso-hexano proporcionó el compuesto base;

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (1 H, d), 3.99 (1 H, d), 3.32 (1 H, dt), 2.71 (1 H, dt), 1.81 (1 H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t).

Etapa 4: 2-((2RS,3SR)-2,3-Dietilazetidín-1-il)etanamina clorhidrato

- 30 AlCl₃ (3.37 g, 25.3 mmol) en éter seco (140 ml) se adicionó a suspensión agitada de LAIH₄ 1 M en éter (25.3 mL, 25.3 mmol) en éter (140 ml). La mezcla se calentó a reflujo, durante 30 mins y después de enfriar a RT la mezcla se transfirió mediante una cánula en una solución de 2-((2RS,3RS)-2,3-dietil-4-oxoazetidín-1-il)acetonitrilo (etapa 3) (1.4 g, 8.42 mmol) en éter seco (50 ml). Se continuó la agitación a RT, durante 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se
- 35 adicionó sal de Rochelle (aq 50 ml). La mezcla se dejó agitar a RT, durante 24 hr. La parte acuosa se separó y la capa de éter se retuvo. La parte acuosa se agitó con 10% de trifluoroetanol/DCM (250 ml) durante 3 hrs, a continuación, las

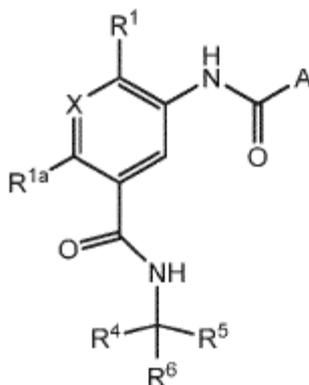
ES 2 585 048 T3

capas se separaron y la acuosa se agitó adicionalmente con 10% de trifluoroetanol/DCM (250 ml) durante otras 2 hrs. La fase acuosa restante se extrajo con 10% de trifluoroetanol/DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se trataron con HCl 1M en metanol y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto base;

5 1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4.55 (1 H, dd), 4.33 (1 H, t), 4.12 (1 H, dd), 3.87 (1 H, m), 3.72-3.46 (3H, m), 2.56 (1H, m), 2.16-1.91 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.05 (3H, t), 0.90 (3H, t).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)

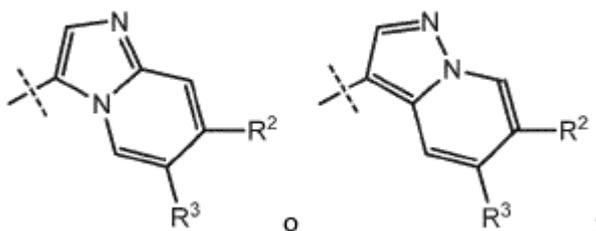


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde,

A es



R¹ es alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; CN; o halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

10 X es N o CH;

R² es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR^{9R11} u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

15

R³ es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR^{9R11} o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; alquinilo C₂-C₈ sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR^{9R11}, o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR^{9R11} u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR^{9R11}; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

20

cada Z^a es independientemente OH; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o -NR^{19aR21a}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R^{19a}, -NR^{19aR21a} o alcoxi C₁-C₄; -NR^{18a}C(O)R^{21a}; -C(O)NR^{19aR21a}; -NR^{18a}C(O)NR^{19aR21a}; -NR^{19aR21a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)OR^{18a}; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)R^{19a}; oxo; CN; NO₂; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; o -O-(heterociclilo de 4 a 6 miembros); en donde el (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆, O-arilo C₆, -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros y -O-(heterociclilo de 4 a 6 miembros) son cada uno opcionalmente sustituido por OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

25

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

5 R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; haloalquilo C₁-C₈; - (alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; -NR¹⁹R²¹; - (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el -(alquilo C₀-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

10 cada Z es independientemente seleccionado de (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₆, CN o -NR¹⁹R²¹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más -NR¹⁹R²¹ o alcoxi C₁-C₄; -NR¹⁹R²¹; (alquilo C₀-C₄)-C(O)R¹⁹; CN; halógeno y (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

15 R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente seleccionado de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

20 R⁹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

25 R¹⁵ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈; haloalquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₁₀; (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, (-alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-grupos heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z;

R^{18a} es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

30 R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄, -NR²²R²³, u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

35 R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

40 R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ y -C(O) alquilo C₁-C₆; o

45 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ y C(O)O-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆; y

50 R²² y R²³ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R⁵ es H;

R⁶ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄; fenilo; haloalquilo C₁-C₄; tetrahydrofurano; pirrolidina, -CH₂-pirrolidina o -CH₂-piperidina; en donde fenilo, tetrahydrofurano, pirrolidina, -CH₂-pirrolidina y -CH₂-piperidina son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z; y cada Z es independientemente alcoxi C₁-C₄, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

R² es H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₈; C₂-C₈ alquilil sustituido por uno o más halógeno, OH, -NR⁹R¹¹ o alcoxi C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₁₀; -(alquilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-CO₂R¹⁵; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

R³ es H;

R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)- arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆;

Z^a es independientemente OH; (alquilo C₀-C₄)-arilo C₆; O-arilo C₆; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN o -NR^{19a}R^{21a}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, -CO₂R^{19a}, -NR^{19a}R^{21a} o alcoxi C₁-C₄; -NR^{18a}C(O)R^{21a}; -C(O)NR^{19a}R^{21a}; -NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}; -NR^{19a}R^{21a}; (alquilo C₀-C₄)-C(O)OR^{18a}; (alquilo C₀-C₄)-C(O)R^{19a}; oxo; CN; NO₂; halógeno; o (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{18a} es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; -(alquilo C₀-C₄)- C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; o

R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo que incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, siendo el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH o alcoxi C₁-C₄; o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde

R² es H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NR⁹R¹¹; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -NR⁹R¹¹ u OH; OH; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-NR⁹R¹¹; -(alquilo C₀-C₄)-C(O)NR⁹R¹¹; fenilo; o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z^a;

R³ es H;

R⁹ y R¹¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₆; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; (alquilo C₀-C₄)- C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o (alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆;

cada Z^a es independientemente OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH o -NR^{19a}R^{21a}; haloalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más OH, alcoxi C₁-C₄ o -NR^{19a}R^{21a}; -C(O)NR^{19a}R^{21a}; CN; halógeno o -(alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi C₁-C₄ u OH; haloalquilo C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₁)-cicloalquilo C₃-C₆; - (alquilo C₀-C₄)- C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido por uno o

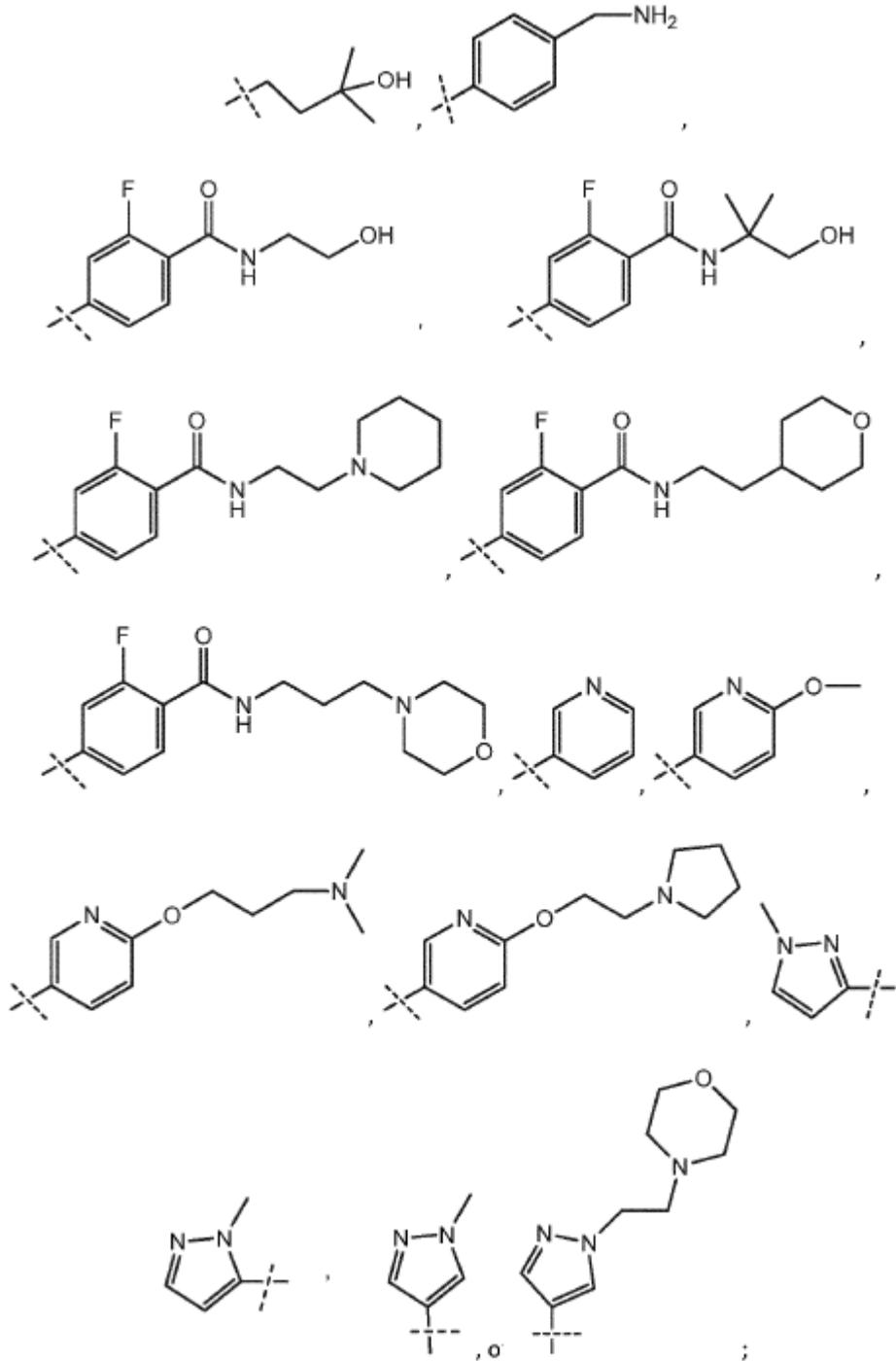
más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; o -(alquilo C₀-C₄)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R¹ es flúor o metil;

5 R^{1a} es H;

R² es H, F, Br,

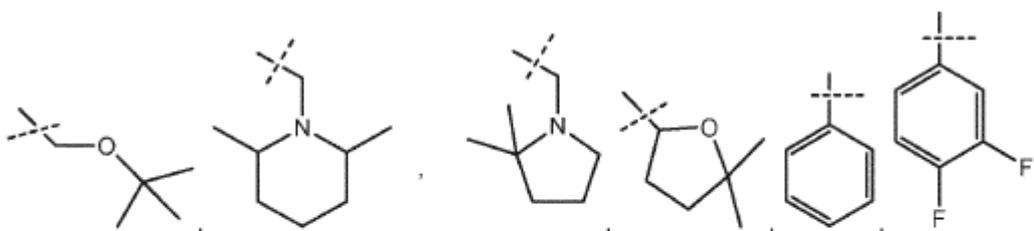


R³ es H;

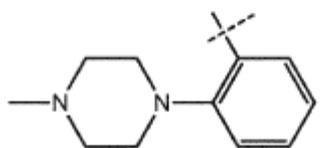
R⁴ es H;

R⁵ es H;

R⁶ es



o



5

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

10 7-(3-Fluoro-4-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

7-Bromo-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;

7-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

15 N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo [1,2-a]piridina -3-carboxamida;

N-(5-(bencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-2-metil-5-(2-(4-metil piperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

20 N-(5-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetil amino)propoxi)piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(5-(2-(2,6-cis-dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

7-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

25 N-(5-(2-tert-butoxiethylcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;

- N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(6-metoxipiridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 1-(2-(4-fluoro-3-(7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)benzamido)etil)-2,6-cis-dimetilpiperidina;
- 5 N-(5-(2-tert-butoxietilcarbamoil)-2-fluorofenil)-6-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridina-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(piridina-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 1-metil-4-(2-((6-metil-5-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)nicotinamido)metil)fenil)piperazina;
- 10 {5-[2-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico;
- N-(5-(2-tert-Butoxietilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- 35 (S)-N-(5-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-fluoroetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- (R)-N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- 40 (R)-7-(5-((tert-butilamino)metil)piridin-3-il)-N-(5-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;

- N-(5-((2-(tert-Butoxi)etil)carbamoil)-2-fluoro fenil)-7-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a] piridina-3-carboxamida ;
- N-(5-(((5,5-dimetil tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((1-metil piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- 5 6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida ;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Bromo-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metil butil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 10 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilcarbamoil)fenil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(3-morfolino propilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroetilcarbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(2-Fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilcarbamoil)fenil)-7-(3-fluoro-5-(2-hidroxi-etilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 30 N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- (S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(metoxi metil)pirrolidin-1-il)etil carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 35 N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 40 N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(tert-butil(metil)amino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

- N-(5-((2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(butil (etil)amino)etil)carbamoil)-2-fluoro fenil)-7-(3-fluoro-4-((2-hidroxi etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 5 7-(3-fluoro-4-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(3,3-dimetilmorfolino)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 10 (R)-7-(3-fluoro-4-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-N-(2-fluoro-5-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(2,2-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- 15 N-(5-((2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((2-(2S,3R)-2,3-dietilazetidín-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(3,4-Difluorobencilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida ;
- N-(5-((3,4-difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil (fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(6-((metil(fenetil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 25 N-(5-((3,4-Difluorobencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-((metilamino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- 7-(5-((Ciclohexilamino)metil)piridin-3-il)-N-(5-((3,4-difluorobencil)carbamoil)-2-fluoro fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida; y
- 30 N-(5-((3,4-Difluoro bencil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es N.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es fenilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes Z^a.
- 35 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁶ es -(alquilo C₀-C₂)-heterociclilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes Z.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde cada Z es independientemente alcoxi C₁-C₄, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.
11. El compuesto de la reivindicación 1, que es
- 40 N-(5-((2-(2,2-Dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- {5-[2-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-etilcarbamoil]-2-fluoro-fenil}-amida del ácido 7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

N-(5-((2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. El compuesto de la reivindicación 1, que es

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimetilpiperidin-1-il)etilcarbamoil)-2-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que es

10 N-(5-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-2-metilpiridin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

15 15. Una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente activo.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

20 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por el receptor de PDGF.

25 18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de asma, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, hipertrofia cardiaca, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión pulmonar primaria (PPH), rinitis alérgica, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor de PDGF.