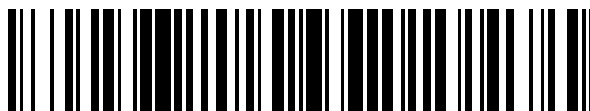


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 959**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 265/06 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2013 PCT/SG2013/000126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2013 E 13768800 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2831079**

54 Título: **Derivados heterocíclicos bicíclicos como moduladores de MNK1 y MNK2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

30.03.2012 GB 201205669

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

27.12.2017

73 Titular/es:

**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH (100.0%)
1 Fusionopolis Way 20-10 Connexis
Singapore 138632, SG**

72 Inventor/es:

**NACRO, KASSOUM;
DURAIWAMY, ATHISAYAMANI, JEYARAJ y
CHENNAMANENI, LOHITHA, RAO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 647 959 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 heterocíclicos bicíclicos como moduladores de MNK1 y MNK2 y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Las quinasas que interactúan con la quinasa MAP humana, también conocidas como quinasas que integran la señal de la quinasa MAP, (MNKs¹), son proteína-quinasas de serina/treonina expresadas de forma ubicua que son activadas directamente por quinasas MAP ERK o p38.^{2,3} Comprenden un grupo de cuatro proteínas derivadas de dos genes (símbolos de genes: MKNK1 Y MKNK2) por corte y empalme alternativo. Las proteínas MNK1a/b y MNK2a/b difieren en sus terminales C, en cada caso la forma a posee una región de terminal C más larga que la forma b que carece de la región de unión a quinasa MAP. Los terminales N de todas las formas contienen una región polibásica que une Importin α y el factor de iniciación eucariota de proteína de armazón de factor de traducción (eIF4G). Los dominios catalíticos de MNK1a/b y MNK2a/b comparten tres características inusuales, dos insertos cortos y una característica de tripéptido DFD donde otras quinasas tienen DFG. Las isoformas Mnk difieren notablemente en su actividad, regulación y en la localización subcelular. El sustrato MNK mejor caracterizado es eIF4E. Aunque la función de la fosforilación celular eIF4E aún no es clara, puede promover la exportación de un conjunto definido de mARN desde el núcleo. Otros sustratos de Mnk se unen a elementos ricos en AU que modulan la estabilidad/traducción de mARNs específico.¹ La MNK1 se expresa altamente en enfermedades malignas hematológicas^{4,5} y ambas MNK1 y Mnk2 se regulan en los tumores sólidos, tales como gliomas y cánceres de ovario.^{6,7}

20 El Factor-4 de Iniciación Eucariota E (eIF4E) regula la expresión de genes implicados en la proliferación y supervivencia como traducción de mARN dependiente de protector y el factor de exportación de mARN. El eIF4E se desregula en diversos cánceres humanos, que incluyen cáncer de mama,¹⁰ próstata¹¹, y algunas leucemias,¹² y los niveles elevados de eIF4E son un marcador de mal pronóstico.^{12,13} Más aún, la sobreexpresión y desregulación de eIF4E conduce a un aumento en cantidad de tumores, invasión, y metástasis en modelos de ratón¹³ y la expresión transgénica de eIF4E conduce a una variedad de cánceres.^{13,14} La sobreexpresión eIF4E resulta en un aumento específico en la traducción de estos mARNs débilmente competitivos, muchos de los cuales codifican productos que estimulan el crecimiento y angiogénesis celular, por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos 2 y factor de crecimiento endotelial vascular,¹⁵⁻¹⁷ ciclina D1,¹⁸ y reductasa de ribonucleótido.¹⁹ Diversas líneas de evidencia apoyan el papel clave que desempeña eIF4E en el desarrollo del cáncer y/o progresión. En primer lugar, la sobreexpresión de eIF4E puede provocar la transformación neoplásica de las células o acentuar características neoplásicas.^{20,21} En segundo lugar, la reducción de eIF4E con ARN antisentido o la reducción de su función por la sobreexpresión de las proteínas de 4E-BP inhibidas puede suprimir las propiedades oncogénicas de muchas estirpes celulares.^{10,22,23} En tercer lugar, el aumento de expresión de eIF4E se encuentra en la mayoría de las clases de tumores sólidos. Estos incluyen tumores de vejiga,²⁴ mama,^{25,26} cervical,²⁷ de cabeza y cuello,²⁸⁻³⁰ y próstata.³¹ Finalmente, tanto la expresión como la actividad de eIF4E están regulados a múltiples niveles por factores de crecimiento y oncogénesis,³² lo que sugiere que la proteína es un nexo de las rutas de señalización de transformación de convergencia.

35 El eIF4E se fosforila por las quinasas de serina/treonina MNK1/2 en respuesta a la activación por señales mitogénicas y de estrés de dirección 3' de quinasa MAP ERK1/2 y p38 respectivamente.^{2,3} La fosforilación de eIF4E en la serina 209 por MNK1/2 se requiere para promover su actividad de transformación.^{33,34} Sorprendentemente, los ratones transgénicos dobles MNK1/2 no tienen ningún fenotipo aparente,³⁵ poner en cuestión si la fosforilación por MNK tiene algún impacto sobre la funcionalidad de los eIF4E de mamífero.³⁶ No obstante, se considera que la fosforilación MNK de eIF4E sobre ser-209 es fundamental para la actividad oncogénica de eIF4E.³⁴

Por lo tanto, los inhibidores de MNK1/2, al prevenir la fosforilación de eIF4E podrían proporcionar un enfoque terapéutico viable en cánceres dependientes de alto eIF4E.

45 Los estudios han demostrado que la sobreexpresión de eIF4E, así como la fosforilación de eIF4E, promueven la supervivencia de células de cáncer, por lo menos en parte a través de la elevación de la proteína anti-apoptótica Mcl-1.³⁴ La Mcl-1 es un miembro de la familia Bcl-2 con una vida media muy corta, y traducción del mARN de Mcl-1 depende en gran medida de eIF4E. Por lo tanto, es posible que la inhibición de la fosforilación de eIF4E por Mnk podría inducir la muerte de las células tumorales, como se muestra para linfoma inducida por Myc.³⁴

50 La crisis blástica de leucemia mieloide crónica (BC-CML) se caracteriza por una expansión de una población de células similares a progenitores macrófagos de granulocitos (GMP) que han adquirido la capacidad de auto-renovación,³⁷ una característica que no se ve en las GMP de fase normal o crónica (CP). Se considera que capacidad de auto-renovación está mediada por la activación de β -catenina, y puede contribuir a la persistencia de la enfermedad, así como la actividad como un depósito para resistencia a fármacos. Los mecanismos que contribuyen a la activación de β -catenina permanecen en la oscuridad, y tendrán que ser identificados para mejorar el control de BC-CML. Se investigó la función de la maquinaria de traducción en la mediación de de la auto-renovación mediada por β -catenina, ya que el trabajo previo había implicado la traducción de mARN aberrante en la resistencia a fármaco y la patofisiología.³⁸⁻⁴⁰ Utilizando inmunofluorescencia (IF), se confirmó que la BC- GMPs ha activado la beta-catenina nuclear en comparación con las GMPs aisladas a partir de sangre del cordón umbilical normal, y que esto se asoció con el aumento de expresión de

eIF4E y la fosforilación en Ser209. A través de los métodos bioquímicos y genéticos en estirpes celulares de CML (K562 y KCL22), se demostró que la sobreexpresión de eIF4E era suficiente para aumentar la actividad de beta-catenina (medido mediante inmunofluorescencia para la beta-catenina nuclear, ensayos de reportero de beta-catenina, y expresión de genes regulados beta-catenina). Mediante la expresión de formas fosfo-mutante de eIF4E (S209A, S209D), se encontró que el aumento de la actividad transcripcional de beta-catenina es dependiente de la fosforilación en Ser209. En línea con estas observaciones, la atenuación o inhibición mediada por siARN de las quinasas MNK1/2 (que median la fosforilación in vivo de eIF4E) con moléculas pequeñas evita el aumento de la actividad de beta-catenina inducida por sobreexpresión de eIF4E. Mecánicamente, el eIF4E activa la señalización de beta-catenina a través de un mecanismo de dos etapas. En primer lugar, la sobreexpresión de eIF4E aumentó de beta-catenina total en células y en segundo lugar, la fosforilación de eIF4E facilita la translocación de beta-catenina nuclear. Esta última etapa se asoció con un aumento de la fosforilación de beta-catenina en Ser552, un sitio conocido por estar involucrado en la translocación nuclear, y directamente regulada por AKT. De acuerdo con este modelo, la atenuación mediada por siARN o inhibición de molécula pequeña de AKT (inhibidor IV de AKT) impide el aumento mediado eIF4E en la actividad transcripcional de beta-catenina. Se evaluó la importancia de la fosforilación de eIF4E sobre la activación de la beta-catenina y la capacidad de auto-renovación de las células GMP BC primarias. El tratamiento con CGP57380, pero no con imatinib o dasatinib, inhibe la fosforilación de eIF4E, así como también evita la acumulación beta-catenina nuclear activa en GMP BC. El efecto de la inhibición de MNK1/2 se evaluó sobre la función de células madre de las células BC utilizando tanto ensayos in vitro como in vivo. En un ensayo de redistribución en placas en serie in vitro, se mostró que CGP57380 deteriora la capacidad de las células CD34+ BC (que incluyen aquellas que llevan la mutación T3151), pero no células CD34+ normales, para redistribuir en serie durante más de 8 semanas en metilcelulosa. Curiosamente, el tratamiento ya sea con imatinib o dasatinib sólo deteriora parcialmente la capacidad de BC-CML para redistribuir en placas en serie. El tratamiento in vitro de las células CD34+ CML BC, pero no las células normales CD34+ de sangre de cordón, con CGP57380 retrasa su capacidad para injertar ratones GSN. Por último, se desarrolló un ensayo de trasplante de serie in vivo para evaluar la función de las células madre de leucemia (LSC) de BC-GMP derivado de paciente. Se inyectaron células GMP BC o BC CD34+ CML por vía intrafemoral en ratones NSG de 8 a 10 semanas de edad subletalmente irradiados. Siguiendo el injerto, los ratones se trataron con portador, CGP57380 (40 mg/kg/d) o dasatinib (5 mg/kg/d) durante tres semanas consecutivas. Después del tratamiento, se aislaron células CD34+ humanas de los ratones, y se transplantaron en un segundo ratón receptor. A las 16 semanas, se encontró que el tratamiento in vivo con CGP57380, pero no con dasatinib, evitó las células BC de los ratones GSN que se transplantaron en serie. En resumen, estos resultados demuestran que: 1. el eIF4E se sobreexpresa y fosforila a Ser209 en BC, pero no en los GMP normales; 2. la fosforilación de eIF4E activa la señalización de beta-catenina en BC GMP; 3. la inhibición de MNK evita la fosforilación de eIF4E y la señalización de beta-catenina en GMP BC; y 4. la inhibición de MNK impide que GMP BC de funcione como leucemia de células madre. Estos estudios sugieren que la inhibición farmacológica de las quinasas MNK1/2 puede ser terapéuticamente útil en CML BC.

El nivel de expresión de eIF4E y el grado de fosforilación de eIF4E están regulados por las rutas que incluyen la quinasa p38, quinasa MAPK y rutas AKT/mTOR⁴¹ como se muestra en la Figura 4. Los inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, reducen el nivel de eIF4E fosforilado.⁴² Los inhibidores de mTOR tales como agentes individuales, han demostrado ser efectivos en diversos tipos de cáncer tales como linfoma asociado a trasplante^{43;44} y sarcoma de Kaposi,^{45;46} astrocitoma relacionado con esclerosis tuberosa,⁴⁷ y de células del manto y otros linfomas no Hodgkin.⁴⁸ Dos inhibidores de mTOR se comercializan actualmente para el tratamiento del carcinoma de células renales.^{49;50}

La inhibición de mTOR por rapamicina también suprime la fosforilación catalizada por mTOR de EBP1 que conduce a un aumento en el nivel de eIF4E-EBP1. En consecuencia, la rapamicina inhibe la iniciación de la traducción al disminuir la fosforilación de proteínas de unión a eIF4E disminuyendo de esta manera la disponibilidad de eIF4E en el complejo de iniciación.

El tratamiento con rapálogos normalmente conduce a la enfermedad clínicamente estable o remisión parcial en lugar de la eliminación de tumor.⁵¹ Este efecto del fármaco subóptimo probablemente es probable debido por lo menos en parte a las propiedades citostáticas en lugar de propiedades citotóxicas de los inhibidores de mTORC1. Por lo tanto, existe un potencial para una terapia de combinación de fármacos que, idealmente, culminarán en la remisión completa del cáncer. Sin embargo, la mayoría de los intentos de combinar los inhibidores de mTORC1 con otros fármacos, normalmente los agentes quimioterapéuticos estándar que dirigen la replicación del ADN, han sido decepcionantes, en ocasiones incluso conducen a antagonismo de fármacos. Los estudios preclínicos de mTOR combinados con cis-platino⁵² o metotrexato⁵³ muestran la mayor promesa.

La terapia de combinación con inhibidores de MNK1/2 y mTOR quinasas podrían ser una estrategia viable para tratar ciertos tipos de cancer.⁵⁴ El documento WO 2010/055072 divulga MNK y terapia de combinación mTOR con pequeñas moléculas, anticuerpos y siARN para el tratamiento de cáncer,⁵⁵ y los hallazgos recientes apoyan que la combinación de MNK y mTOR induce la apoptosis en células de linfoma de células T cutáneas.⁴²

Los macrófagos son los principales efectores de la inmunidad innata, estimulados por una amplia variedad de productos bacterianos a través de TLRs específicos sobre la superficie celular para producir citoquinas proinflamatorias, tales como TNF. El LPS de E. coli es un potente estímulo para la expresión de genes de macrófagos, especialmente TNF, mediante al acoplar el complejo de señalización de membrana TLR4.⁵⁶ Se mostró que las rutas de señalización de TLR

requieren la expresión de Mnk a través del uso de un panel de de comercial agonista de TLR en macrófagos. La producción de TNF se incrementó como una respuesta a estimulación de LPS de Salmonella (TLR4), ODN2006 (TLR9), HKLM (TLR2), FSL (TLR6/2) e imiquimod (TLR7). En cada caso la producción de TNF se inhibió mediante inhibidor de quinasas MNK CGP57380 en una forma dependiente de dosis⁵⁷ y se afectó la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias innatas, apoyando una función central de MNK en la inflamación.⁵⁸

Se reporta que la ribonucleoproteína-A1 heterogénea nuclear (hnRNPA1) cuando se fosforila por MNK1/2 se acumula en los gránulos de estrés citoplasmático (SGs) en condiciones relacionadas con el estrés. El hnRNPA1 sale del núcleo unido a poli(A)mARN y se requiere este complejo para la fosforilación de hnRNPA1 por MNK1/2 y para su relocalización en los SGs citoplasmáticos. La fosforilación de hnRNPA1 por MNK1/2 reduce su afinidad de unión a 3'UTR de mARN y por lo tanto la inhibición Mnk mejora la asociación hnRNPA1 con mARN de TNF. El nivel del transcrito de gen de TNF es indetectable en células T sin estimular y se aumenta en gran medida luego de estimulación. El efecto de inhibición MNK sobre el TNF parece estar más en el nivel de traducción cuando la inhibición de MNK no tiene influencia sobre el nivel de TNF mARN.⁵⁹ Más aún, se reporta que la formación de SG es impedida por la inhibición de MNK⁶⁰ eliminando de esta manera la protección que ofrecían por el SG donde se puede localizar el hnRNPA1 fosforilado se une a mARN.

Los inhibidores MNK pueden regular la respuesta inmunitaria innata en macrófagos. Un compuesto con propiedades antiinflamatorias inhibirá la liberación de citoquinas pro-inflamatorias.

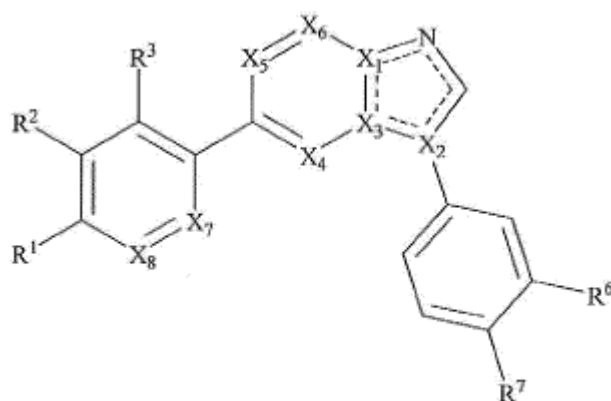
Se ha mostrado que el CGP57380, un inhibidor de Mnk, inhibe la liberación de TNF alfa mediante el macrófago⁶¹ (y no eIF4E). De acuerdo con el documento WO2005/003785 las quinasas MNK son objetivos prometedores para la terapia antiinflamatoria.

Las MNK1/2 también fueron reportadas para fosforilar una serie de diferentes proteínas, además de eIF4E. Tres de estas son hnRNPA1,⁶⁰ cPLA2 y Sprouty2.^{62,63} Su papel y función todavía está siendo investigada. Entre estos sustratos, la hnRNPA1 se sobreexpresa en el cáncer colorrectal y podría contribuir al mantenimiento de repeticiones de telómeros en las células cancerosas con proliferación celular mejorada.⁶⁴ También se reporta que los niveles de expresión de hnRNPA/B está desregulados en cáncer de pulmón de célula no pequeña.⁶⁵

Los inhibidores de MONK son potencialmente útiles en el tratamiento de cánceres que incluyen cáncer de mama,⁶⁶ próstata,¹¹ neoplasias hematológicas (por ejemplo, CML, AML), de cabeza y cuello, colon,⁶⁷ vejiga, adenocarcinoma de próstata, de pulmón, cervical, y linfomas.^{68;68;69}

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere un compuesto que actúa como inhibidores de quinasa, en particular como inhibidores de quinasas 1 y 2 que interactúan con quinasa MAP (MNK1 y MNK2). En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención es de la Fórmula (Ib):



(Ib)

en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, y X₈ son como se describe aquí.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y con su uso para la preparación de un medicamento para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con una disfunción ligada a la ruta MNK1 y MNK2, en la que MNK1 y MNK2 cumplen una función (sobreexpresión de MNK, sobreexpresión de eIF4E, ruta de quinasa MAPK P38), tal como pero no limitado a, cáncer (de sangre y tumores sólidos), afecciones inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, trastornos metabólicos (obesidad, diabetes) así como también métodos de tratamiento de estos trastornos utilizando los compuestos descritos aquí como agentes únicos o en

combinación con uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, un agente adicional es un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, un agente adicional es un inhibidor de mTOR. Inhibidores de ROTOR de ejemplo incluyen sirolimus, temsirolimus, everolimus, y ridaforolimus. En algunas realizaciones, un agente adicional es un inhibidor de quinasa PI3. Inhibidores de quinasa PI3 de ejemplo incluyen wartmannina, demetoxiviridina, LY294002, 5 perifosina, CAL101, PX886, BEZ235, SF1126, INK1117, INK1197, IPI-145, GDC-0941, BKM120, XL147, XL765, palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, GSK 2126458, GDC-0980, PF-46915032, CAL263, SF1126 y PX886. En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa PI3 inhibe PI3K- α , PI3K- β , PI3K- γ , y/o PI3K- δ .

En aún otro aspecto, la presente invención describe métodos para la síntesis y aislamiento de un compuesto de la fórmula (Ib), tal como, por ejemplo, 3,6-difenilimidazo[1,2-a]piridina sustituida; 3,6-difenilimidazo[1,2-a]pirazina; 3,6-difenilimidazo[1,2-b]piridazina; 3,5-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina; 1,6-difenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina; 1,6-difenil-1H-benzo[d]imidazol.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 demuestra que el Ejemplo 6 (ETC-10445-3), Ejemplo 1 (ETC-5336) y Ejemplo 2 (ETC-6740) previenen la fosforilación de eIF4E en estirpes celulares de BC-CML y células primarias, (A) análisis de transferencia de Western de estirpes celulares K562 tratadas con diversas concentraciones de compuestos durante 24 h. (B-D) Células de BC-CML se trataron con diversos compuestos durante 48 h. 48 horas después del tratamiento con fármaco, las células se recogieron para el análisis de inmunofluorescencia para el nivel de β -catenina activa nuclear y fósforo eIF4E.

La Figura 2 muestra los efectos del Ejemplo 6 (ETC-0445-3), Ejemplo 1 (ETC-5336) y Ejemplo 2 (ETC-6740) sobre la eficiencia de la redistribución en placa en serie de las células primarias BC-CML. Los ensayos de formación de colonias y de redistribución de placas en serie se realizaron sobre ensayos de células formadoras de colonias primarias (CFC) BC-CML y normales; las colonias se enumeraron y se seleccionaron individualmente para redistribuir en placas en serie. La eficacia de redistribución en placas en serie se evaluó por la capacidad de clones individuales para redistribuir a la tercer distribución en placas durante 8 semanas y se muestran como porcentaje relativo a la primera lectura del ensayo de formación de colonias.

La Figura 3 demuestra que el Ejemplo 176 (ETC-7114) y el Ejemplo 62 (ETC-7168) previenen la fosforilación de eIF4E en la estirpe celular BC-CML. (A) Análisis de transferencia de Western de la estirpe celular K562 tratada con diversas concentraciones de compuestos durante 24 h. Las muestras de pacientes BC-CML se trataron con diversos compuestos durante 24 h. 24 horas después del tratamiento con fármaco, las células se recogieron para análisis de inmunofluorescencia para el nivel de beta-catenina y fósforo eIF4E activos nucleares.

La Figura 4 muestra la conexión de ruta entre MNK y mTOR (PNAS 2010, 107 (32), 13975-13976).

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., Portada interior, y los grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describen allí. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como las unidades estructurales funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos aquí pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida a alta presión quirál (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

El término "alifático", como se utiliza aquí, incluye hidrocarburos saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (es decir, no ramificados), ramificados, acíclicos y cíclicos (es decir, carbocíclicos), y combinaciones de los

mismos. En algunas realizaciones, un grupo alifático se sustituye opcionalmente con uno o más grupos funcionales. Como apreciará un experto en la técnica, "alifático" pretende incluir, pero no se limita a, unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, y combinaciones de los mismos.

5 Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo se entiende que "alquilo C₁₋₆" abarca, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), tert-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentano (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo e alquilo no sustituido C₁₋₁₀ (por ejemplo, -CH₃). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo sustituido C₁₋₁₀.

25 "Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene desde 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles carbono-carbono, y sin enlaces triple ("alquenilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). Uno o más de los enlaces doble carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como también pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluye heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, es grupo alquenilo es alquenilo no sustituido C₂₋₁₀. En ciertas realizaciones, es grupo alquenilo es alquenilo sustituido C₂₋₁₀.

45 "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene desde 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono, y opcionalmente uno o más enlaces dobles ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇").

50 En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Uno o más enlaces triple carbono-carbono pueden ser internos (tales como es 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como también pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo no sustituido C₂₋₁₀. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo sustituido C₂₋₁₀.

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo no aromático cíclico que tiene desde 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Grupos carbociclicos C₃₋₆ de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Grupos carbociclilo C₃₋₈ de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como también cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Grupos carbociclilo C₃₋₁₀ de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente así como también ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como los ejemplos anteriores ilustran, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es ya sea monocíclico ("monocíclico carbociclilo") o contiene un sistema de anillos fusionado, puentado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de carbociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está sobre el anillo de carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (a "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo no sustituido C₃₋₁₀. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo sustituido C₃₋₁₀.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene desde 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen ciclopropilo (C₃) y ciclohexilo (C₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente así como también ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como también cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo no sustituido C₃₋₁₀. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo sustituido C₃₋₁₀.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, puentado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas de anillo heterociclilo bicíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos.

"Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo en el que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, donde el punto de unión está en el anillo de heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros de anillo continúa designando el número de miembros de anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo no sustituido de 3-10 miembros. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo sustituido de 3-10 miembros.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5 a 10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno,

oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

5 Grupos heterociclilo de 3 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Grupos heterociclilo de 4 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetano y tietano. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, piperidino, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolano, oxasulfuranoilo, disulfuranoilo, y oxazolidin-2-ona. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolino, oxadiazolino, y tiadiazolino. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidino, tetrahidropirano, dihidropiridino, y tiano. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazino, morfolino, ditiano, y dioxano. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triaziano. Grupos heterociclilo de 7 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepano, oxepano y tiepano. Grupos heterociclilo de 8 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocano, oxecano, y tiocano. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo fusionados a un anillo arilo C_6 (también mencionado aquí como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolino, isoindolino, dihidrobenzofuranoilo, dihidrobenzotieno, benzoxazolinilo, y similares. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo fusionados a un anillo arilo (también mencionado aquí como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, y similares.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C_{6-14} "). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6 "; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo arilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono se continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo no sustituido C_{6-14} . En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo sustituido C_{6-14} .

"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permite la valencia. Los sistemas de anillo heteroarilo bicíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el punto de unión está sobre el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros en el anillo se continúa para designar el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión es cualquiera sobre el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros en el anillo designa el número de miembros en el anillo en el sistema de anillos fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares) el punto de unión puede estar sobre cualquier anillo, es decir, cualquier anillo que lleve un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

50 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en los que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en los que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1

heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido ("heteroarilo no sustituido") o sustituido ("heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo no sustituido de 5-14 miembros. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo sustituido de 5-14 miembros.

Grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, y isotiazolilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros de ejemplo que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Grupos heteroarilo de 7 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo, y tiepinilo. Grupos heteroarilo 5,6-bicíclico de ejemplo incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranoilo, benzoisofuranoilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo, y purínilo. Grupos heteroarilo 6,6-bicíclico de ejemplo incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

"Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo que incluye por lo menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos aromáticos (por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo) como se define aquí. Del mismo modo, "saturado" se refiere a un grupo que no contiene un enlace doble o triple, es decir, contiene todos los enlaces simples.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen aquí, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que por lo menos un hidrógeno presente sobre un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza por un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta una transformación espontánea tal como por redistribución, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí da como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas las combinaciones de este tipo para llegar a un compuesto estable. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe aquí que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de una unidad estructural estable.

Sustituyentes de átomos de carbono de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃ +X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, NR^{bb}C(O)R^{aa}, NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales sobre un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

cada caso de R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{aa};

cada caso de R^{bb} se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -

5 C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocicilo C₃₋₁₀, heterocicilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

10 cada caso de R^{cc} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocicilo C₃₋₁₀, heterocicilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

15 cada caso de R^{dd} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, =OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocicilo C₃₋₁₀, heterocicilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S;

20 cada caso de R^{ee} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocicilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

25 cada caso de R^{ff} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocicilo C₃₋₁₀, heterocicilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}; y

30 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), NHC(=O)(alquilo), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocicilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en los que X⁻ es un contraión.

45 Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones de ejemplo incluyen iones de haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etan-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato), benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

50 Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos según lo permite la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario, y cuaternario. Sustituyentes del átomo de nitrógeno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocicilo C₃₋₁₀, heterocicilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterocicilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}, y en la que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definió anteriormente.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente sobre un átomo de nitrógeno es un grupo de protección de nitrógeno (también mencionado como un grupo de protección amino). Grupos de protección de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}, y en la que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, y R^{dd} son como se define aquí. Los grupos de protección de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporada aquí mediante referencia.

Grupos de protección de nitrógeno amida (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenilacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinnamida, N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida, y o-(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos de protección de nitrógeno carbamato (por ejemplo -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo) fluorenilmetilo, Carbamato de 9-(2,7-dibromo) fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-t-butil- [9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacil (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1- (1-adamantil) -1-metiletil (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1- (4-bifenilil) etilo (Bpoc), carbamato de 1- (3,5-di-t-butilfenil) -1-metiletilo (t-Bumecoc), carbamato de 2- (2'- y 4'-piridil) etilo (Pyoc), carbamato de 2- (N, N-diciclohexilcarboxamido) etilo, carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MsZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfonietilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonilo) etilo, carbamato de [2- (1,3-ditianil)] metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril) bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de (o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o-(N, N-dimetilcarboxamido) bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo) bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1- metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1- metil-1- (3,5-dimetoxifenil) etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-trit-butilfenilo, carbamato de 4- (trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos de protección de nitrógeno sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Otros grupos de protección de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de N'-p-toluenosulfoniloaminoacilo, derivado de N'-fenilaminotioacilo, derivado de N-benzoilfenilalanilo, derivado de N-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N- 2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametilidisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil- 4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-

fluorenilmetilenoamina, N-ferrocenilmetilamino (Fcm), N-2-picolilamino N'-óxido, N-1,1-dimetiltiometilenoamina, N-bencilideneamina, N-p-metoxibencilideneamina, N-difenilmetilenoamina, N-[(2-piridil)mesitil]metilenoamina, N-(N',N'-dimetilaminometileno)amina, N,N'-isopropilidenediamina, N-p-nitrobencilideneamina, N-salicilideneamina, N-5-clorosalicilideneamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil) fenilmetilenoamina, N-ciclohexilideneamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado de ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-zinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfnamida (Dpp), dimetilfosfnamida (Mpt), difeniltiofosfnamida (Ppt), dialquil fosforamidatos, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, 10 trifenilmetilsulfenamida, y 3-nitropiridinasulfenamida (Npys).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente sobre un átomo de oxígeno es un grupo de protección de oxígeno (también mencionado como un grupo de protección de hidroxilo). Los grupos de protección de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en la que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define aquí. Grupos de protección de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporada aquí mediante referencia.

Grupos de protección de oxígeno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guaiacolmetilo (GUM), t-butoximetilo, 4-pentenyloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-hloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropirano (THP), 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1- metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopirano, 4-metoxitetrahidrotiopiranyl S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofuranoilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofurano-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzhdrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloro-ftalimidofenil) metilo, 4,4',4"-tris(levulinoyloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4",4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzodiazufreano-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquil metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquil etilo, carbonato de alquil 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil) etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil) etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio) etilo (Peoc), carbonato de alquil isobutilo, carbonato de alquil vinilo carbonato de alquil alilo, carbonato alquil p-nitrofenilo, carbonato de alquil bencilo, carbonato de alquil p-metoxibencilo, carbonato de alquil 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquil o-nitrobencilo, carbonato de alquil p-nitrobencilo, tiocarbonato de alquil S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-nftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenoato, o-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N';N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente sobre un átomo de azufre es un grupo de protección de azufre (también mencionado como un grupo de protección de tiol). Grupos de protección de azufre incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $-P(=O)(R^{bb})_2$, en la que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define aquí. los grupos de protección de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene amnd. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporada aquí mediante referencia.

Estos y otros sustituyentes de ejemplo se describen en más detalle en la Descripción Detalle, Ejemplos, y reivindicaciones. La presente invención no está destinada a ser limitada en ninguna manera por la lista de ejemplos de sustituyentes anterior.

Otras definiciones

El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se utiliza aquí, se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., Describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporada aquí como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N+(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Adicionalmente las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

El término “hidrato”, como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto asociado no covalentemente con una o más moléculas de agua. Asimismo, el término “solvato” se refiere a un compuesto asociado no covalentemente con una o más moléculas de un solvente orgánico.

El término “profármaco” como se utiliza aquí se refiere a un derivado de un compuesto original que requiere transformación dentro del cuerpo con el fin de liberar el compuesto original. En ciertos casos, un profármaco ha mejorado las propiedades físicas y/o de suministro sobre el compuesto original. Los profármacos se diseñan normalmente para mejorar las propiedades farmacocinéticas y/o farmacéuticamente basadas asociadas con el compuesto original. La ventaja de un profármaco puede estar en sus propiedades físicas, tales como solubilidad en agua mejorada para administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto original, o que mejora la absorción desde el tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para el almacenamiento a largo plazo. En los últimos años se han explotado diversos tipos de derivados bioreversibles para la utilización en el diseño de profármacos. El uso de ésteres como un tipo de profármaco para compuestos que contienen una funcionalidad carboxilo o hidroxilo se conoce en la técnica como se describe, por ejemplo, en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction* by Richard Silverman, publicado por Academic Press (1992).

El término “tautómero” como se utiliza aquí incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de por lo menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y por lo menos un cambio en valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un doble enlace, un triple enlace a un enlace sencillo, o viceversa). La relación exacta de los tautómeros depende de diversos factores, que incluyen temperatura, solvente y pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción de proporcionar un par tautomérico) pueden ser catalizadas por ácido o base. Las tautomerizaciones de ejemplo incluyen ceto-a-enol; amida-a-imida; lactama-a-lactima; enamina-a-imina; y enamina- a- (a diferentes) tautomerizaciones de enamina.

El término “isómero” como se utiliza aquí incluye cualquier y todos los isómeros geométricos y estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, etc.). Por ejemplo, “isómero” incluye isómeros cis y trans, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos. Por ejemplo, un isómero/enantiómero, en algunas realizaciones, se puede proporcionar sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede ser denominado como “ópticamente enriquecido”.

“Ópticamente enriquecido,” como se utiliza aquí, significa que el compuesto está constituido de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se compone de por lo menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto se compone de por lo menos aproximadamente 95%, 98%, o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, que incluyen cromatografía quiral líquida de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

El término “polimorfo” como se utiliza aquí se refiere a un compuesto cristalino existente en más de una forma/estructura cristalina. Cuando polimorfismo existe como resultado de la diferencia en el empaque de cristal se llama polimorfismo de empaquetamiento. El polimorfismo puede resultar también de la existencia de diferentes conformeros de la misma molécula en polimorfismo conformacional. En pseudopolimorfismo los diferentes tipos de cristal son el resultado de la hidratación o solvatación.

Un “sujeto” cuya administración se contempla incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o un adulto mayor)) y/o otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos, que incluyen mamíferos comercialmente pertinentes, tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, y/o perros; y/o aves, que incluyen aves comercialmente relevantes, tales como pollos, patos, gansos, y/o pavos.

“Tratar”, “que trata” y “tratamiento” abarca una acción que se produce mientras que un sujeto está sufriendo de una afección (por ejemplo, una enfermedad, trastorno, o afección, “relacionada con MNK1 o Mnk2”, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección en la que se sabe que MNK1 y/o Mnk2 desempeña un papel) que reduce la gravedad de la afección o retarda o retrasa la progresión de la condición (“tratamiento terapéutico”). “Tratar”, “que trata” y “tratamiento” también abarca una acción que se produce antes de que un sujeto comience a sufrir de la afección y que inhibe o reduce la severidad de la afección (“tratamiento profiláctico”).

Como se utiliza aquí “inhibición”, “inhibir”, y “inhibe”, se refieren a la capacidad de un compuesto para reducir, disminuir, detener o prevenir la actividad de un proceso biológico particular con respecto al portador. En ciertas realizaciones, el proceso biológico es in vitro (por ejemplo, un ensayo bioquímico o celular). En ciertas realizaciones, el proceso biológico es in vivo.

Una “cantidad efectiva” de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, por ejemplo, tratar la afección. Como se apreciará por aquellos expertos comunes en esta técnica, la cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección a tratar, el modo de administración, y la edad y la salud del sujeto. Una cantidad efectiva abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular o inducir la muerte celular.

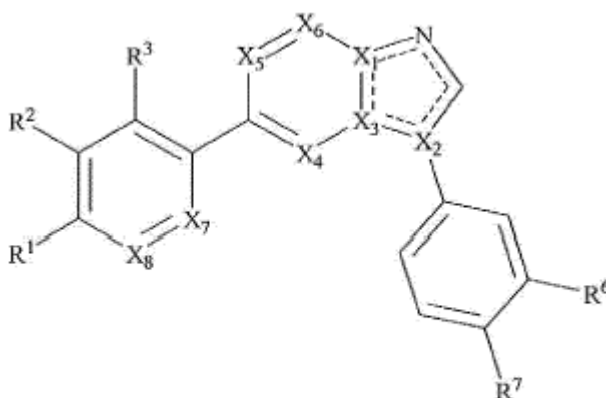
Una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una afección, o uno o más síntomas asociados con la afección o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la afección. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se utiliza aquí, el término “quinasa” representan enzimas de clase transferasa que son capaces de transferir un grupo fosfato a partir de una molécula donante a una molécula aceptora, por ejemplo, un residuo de aminoácido de una proteína o una molécula lipídica. Ejemplos no limitativos representativos de las quinasa incluyen Abl, ACK, Akt1/PKB α , Akt2/PKB β , Akt3/PKB γ , ALK1, ALK2, Alk4, AMPK α 1/ β 1/ γ 1, AMPK α 1/ β 1/ γ 2, AMPK α 1/ β 1/ γ 3, AMPK α 1/ β 2/ γ 1, AMPK α 2/ β 1/ γ 1, AMPK α 2/ β 2/ γ 2, Abl2, ARKS, Ask1, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, BARK1, Blk, Bmx, B-Raf, Brk, BrSK1, BrSK2, Btk, CaMK1 α , CaMK1 β , CaMK1 γ , CaMK1 δ , CAMK2 α , CaMK2 β , CAMK2 δ , CAMK2 γ , CAMK4, CAM $_{23}$ 1, CAM $_{23}$ 2, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK3/ciclina E, CDK5/p25, CDK5/p35, CDK6/ciclinaD3, CDK7/ciclina H/MAT1, CDK9/ciclina T1, CHK1, CHK2, CK1(γ), CK1 δ , CK2 α 1, CK2 α 2, cKit, c-RAF, CLK1, CLK2, CLK3, COT, Csk, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMLK2, DDR2, DMPK, DRAK1, DYRK1A, DYRK2, DYRK3, eEF2K, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, ErbB4, Erk1, Erk2, FAK, Fer, Fes, FGFR1, Flt2, Flt4, FLT3 D835Y, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Fgr, Flt1, Flt3, Fms, FRK, FynA, GCK, GPRK5, GRK2, GRK4, GRK6, GRK7, GSK3 α , GST3 β , Hck, HER2, HER4, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, ErbB4, Erk1, Erk2, FAK, Fer, Fes, FGFR1, Flt2, Flt4, FLT3 D835Y, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Fgr, Flt1, Flt3, Fms, FRK, FynA, GCK, GPRK5, GRK2, GRK4, GRK6, GRK7, GSK3 α , GSK3 β , Hck, HER2, HER4, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, IGF1R, I $_{23}$ β , I $_{23}$ α , I $_{23}$ ϵ , IR, InsR, IRR, IRAK1, IRAK2, IRAK4, Itk, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, Kit, Lck, LIMK1, LKB1, LOK, LRRK2, Lyn A, Lyn B, MAPK1, MAPK2, MAPK12, MAPKAP-K2, MAPKAP-K3, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MELK, MEK1, MEK2, ME $_{23}$ 2, ME $_{23}$ 3, Mer, Met, MET M1250T, MINK, M $_{23}$ 4, M $_{23}$ 6, M $_{23}$ 7 β , MLCK, MLK1, MLK3, MNK1, MNK2, MRCK α , MRCK β , MSK1, MSK2, MSSK1, STK23, STK4, STK3, STK24, MST1, MST2,

5 MST3, MST4, MUSK, mTOR, MYO3β, MYT1, NDR1, NEK11, NEK2, NEK3, NEK6, NEK7, NEK9, NLK, NUA2, p38α, p38β, p38δ, p38γ, p70S6K, S6K, SRK, PAK1/CDC42, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PAR-1Bα, PASK, PBK, PDGFRα, PDGFRβ, PDK1, PEK, PHKG2, PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, PI3Kδ, Pim1, Pim2, PKAα, PKAβ, PKAγ, PKA(b), PKA, PKBα, PKBβ, PKBγ, PKCα, PKCβ1, PKCβ2, PKCβ11, PKCδ, PKCε, PKCγ, PKCm, PKCη, PKCτ, PKCθ, PKCζ, PKD1, PKD2, PKD3, PKG1α, PKG1B, PKN1, PKN2, PKR, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, Polo, PRAK, PRK2, PrkX, PTK5, PYK2, QIK, Raf1, Ret, RIPK2, RIPK5, ROCK1, ROCK2, RON, ROS, Rse, RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK1, SGK2, SGK3, SIK, MLCK, SLK, Snk, Src, SRPK1, SRPK2, STK33, SYK, TAK1-TAB1, TAK1, TBK1, TAO1, TAO2, TAO3, TBK1, TEC, TESK1, TGFβR1, TGFβR2, Tie2, TLK2, TrkA, TrkB, TrkC, TSSK1, TSSK2, TTK, TXK, TYK2, TYRO3, ULK1, ULK2, WEE1, WNK2, WNK3, Yes1, YSK1, ZAK, ZAP70, ZC3, y ZIIPK.

10 Descripción detallada de ciertas realizaciones

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

X₁, X₂, y X₃ son independientemente N o C;

X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CR⁴;

15 en la que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ es N;

X₇ es N o CH;

X₈ es N o CH;

----- es un enlace sencillo o doble, como la valencia lo permita;

20 R¹ es -C(O)R, en la que R es un sistema de anillos no aromático heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

en el que el sistema de anillos no aromático heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido es no sustituido o sustituido con

25 halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, N(R^{bb})₃ +X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=P)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}; o dos hidrógenos geminales sobre un átomo de carbono se

reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

5 cada caso de R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

10 cada caso de R^{bb} se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, C₁₋₁₀ perhaloalquilo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

15 cada caso de R^{cc} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

20 cada caso de R^{dd} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S;

30 cada caso de R^{ee} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

35 cada caso de R^{ff} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}; y

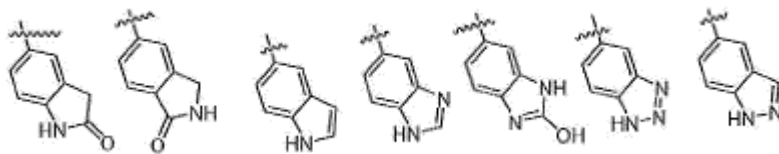
40 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en el que X⁻ es un contraión;

50 R², R³, R⁶ y R⁷ son independientemente -H, F, Cl, CN, -CH₃, -CHF₂, -C(O)NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, o -OCF₃;

o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

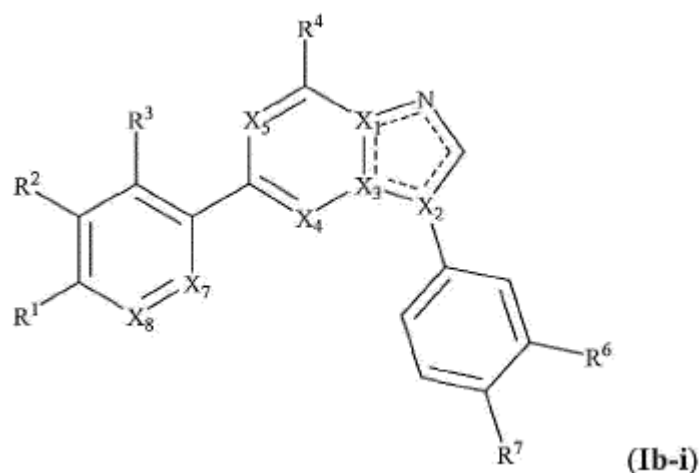
En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterocíclico en el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o unidad estructural de heteroarilo. En ciertas realizaciones, un heterocíclico o unidad estructural de heteroarilo formada por R⁶ y R⁷ junto con el anillo de benceno fusionado a estos es una de las siguientes fórmulas:



5

En algunas realizaciones, R² es -H, -CN.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib-i):



o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 X₁, X₂, y X₃ son independientemente N o C;

X₄ y X₅ son independientemente N o CR⁴;

en el que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ es N;

X₇ es N o CH

X₈ es N o CH;

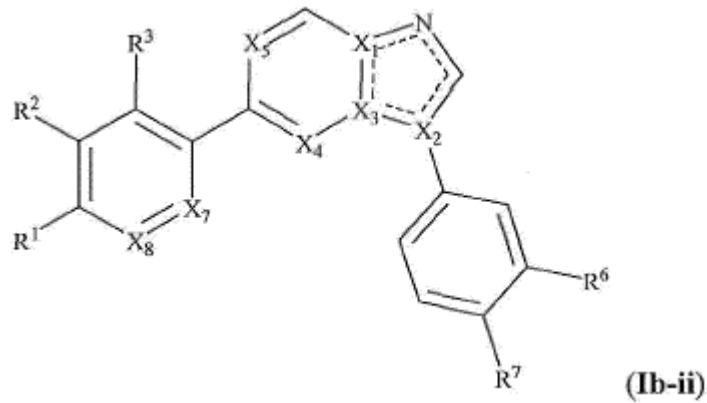
15 es un enlace sencillo o doble, como la valencia lo permita;

R¹ es -C(O)R, en la que R es heterociclilo opcionalmente sustituido;

R², R³, R⁶, y R⁷ son independientemente -H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -C(O)NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, o -OCF₃; o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo; y cada R⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib-ii):



o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X₁, X₂, y X₃ son independientemente N o C;

X₄ y X₅ son independientemente N o CR⁴;

5 en el que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ es N;

X₇ es N o CH;

X₈ es N o CH;

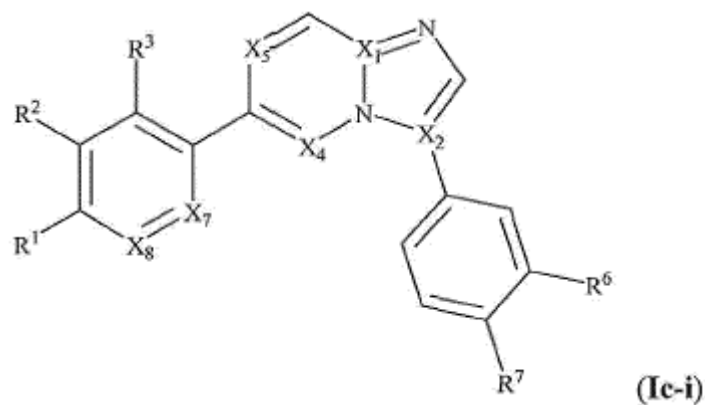
==== es un enlace sencillo o doble, como la valencia lo permita;

R¹ es -C(O)R, en la que R es heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 R², R³, R⁶, y R⁷ son independientemente -H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -C(O)NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, o -OCF₃, o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo; y

cada R⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ic-i):



15 o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X₁, y X₂ son independientemente N o C;

X₄ y X₅ son independientemente N o CR⁴;

X₇ es N o CH;

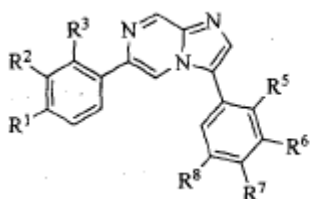
X₈ es N o CH;

R¹ es -C(O)R, en la que R es heterociclilo opcionalmente sustituido;

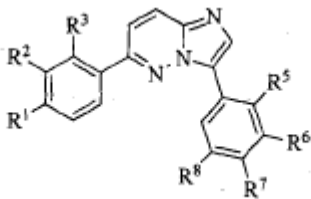
R², R³, R⁶, y R⁷ son independientemente -H, -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -C(O)NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, o -OCF₃; o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo; y

5 cada R⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

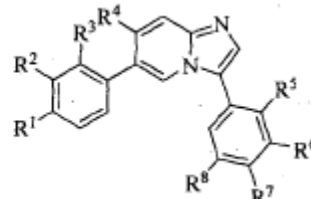
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII):



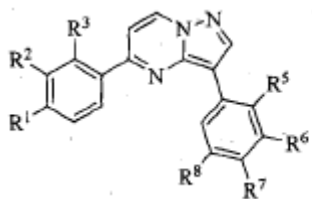
Fórmula IIa



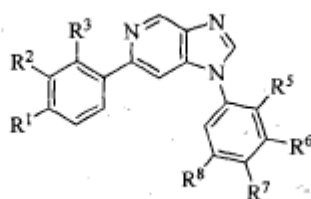
Fórmula IIIa



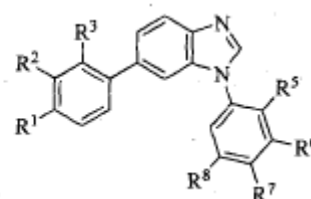
Fórmula IVa



Fórmula V



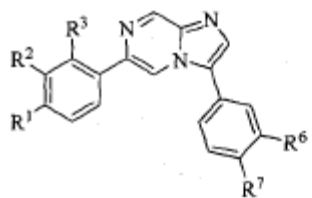
Fórmula VI



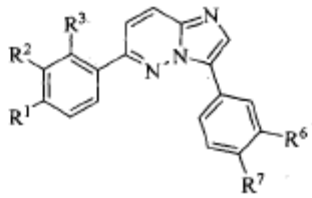
Fórmula VII

10

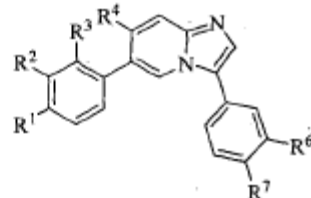
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), o (VIIa):



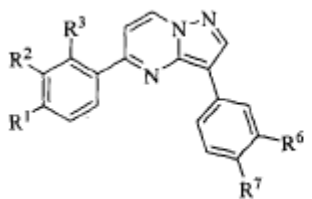
Fórmula IIa



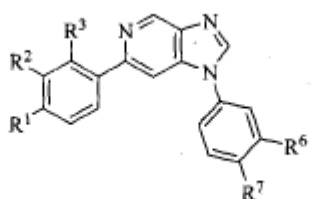
Fórmula IIIa



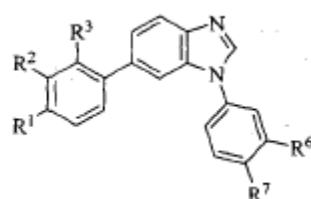
Fórmula IVa



Fórmula Va



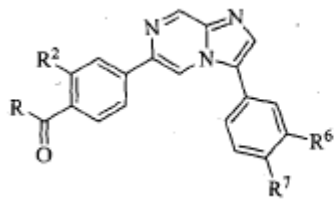
Fórmula VIa



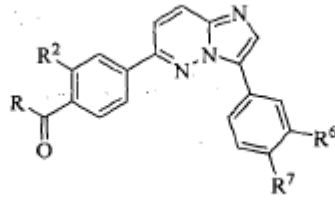
Fórmula VIIa

15

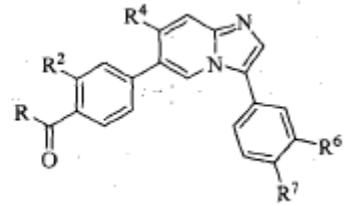
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIa-i), (IIIa-i), (IVa-i), (Va-i), (VIa-i), o (VIIa-i):



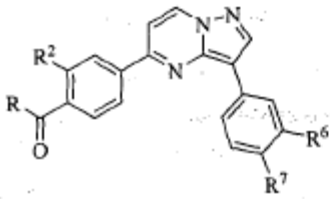
Fórmula IIa-i



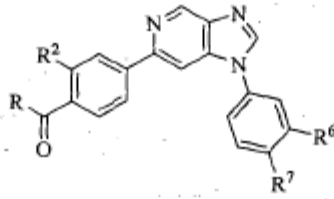
Fórmula IIIa-i



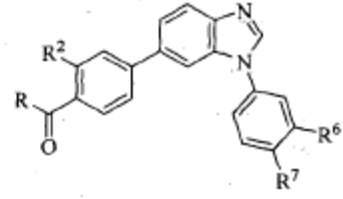
Fórmula IVa-i



Fórmula Va-i

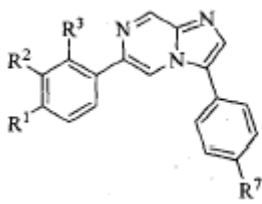


Fórmula VIa-i

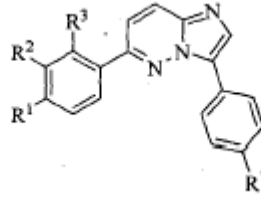


Fórmula VIIa-i

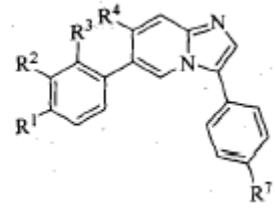
5 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), (IIIb), (IVb), (Vb), (VIb), o (VIIb):



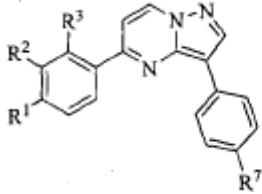
Fórmula IIb



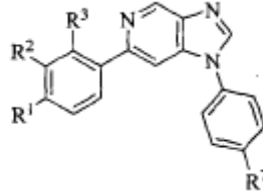
Fórmula IIIb



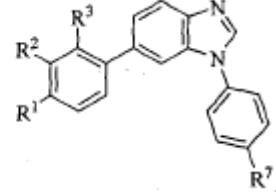
Fórmula IVb



Fórmula Vb

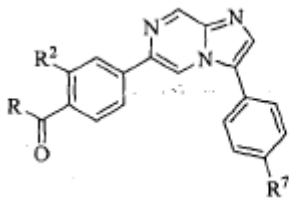


Fórmula VIb

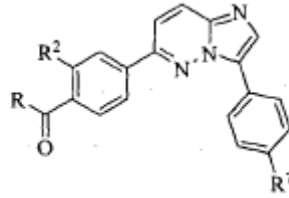


Fórmula VIIb

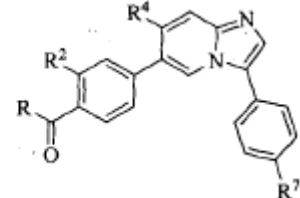
10 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb-i), (IIIb-i), (IVb-i), (Vb-i), (VIb-i), or (VIIb-i):



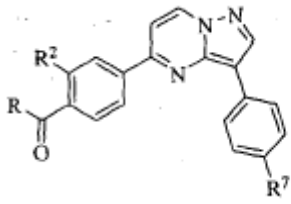
Fórmula IIb-i



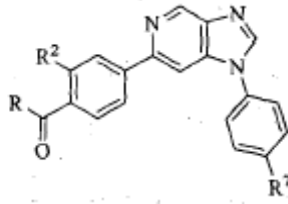
Fórmula IIIb-i



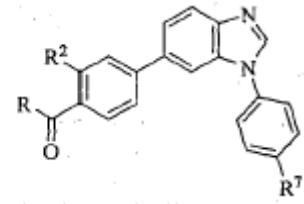
Fórmula IVb-i



Fórmula Vb-i

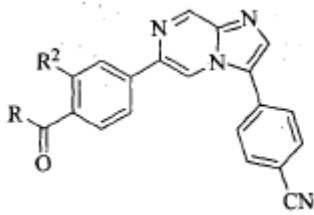


Fórmula VIb-i

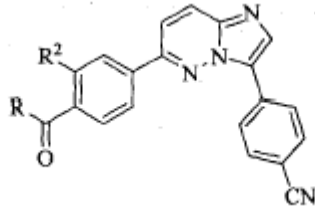


Fórmula VIIb-i

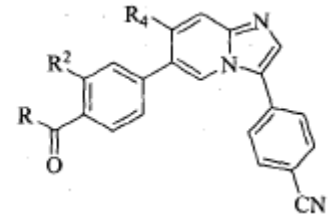
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), o (VIIc):



Fórmula II-c

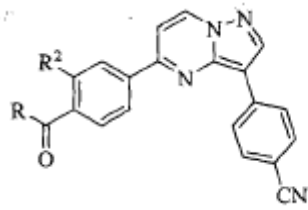


Fórmula III-c

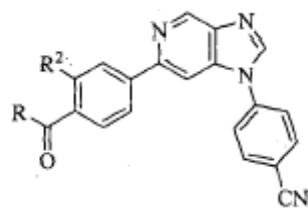


Fórmula IV-c

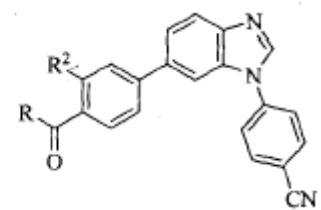
5



Fórmula Vc

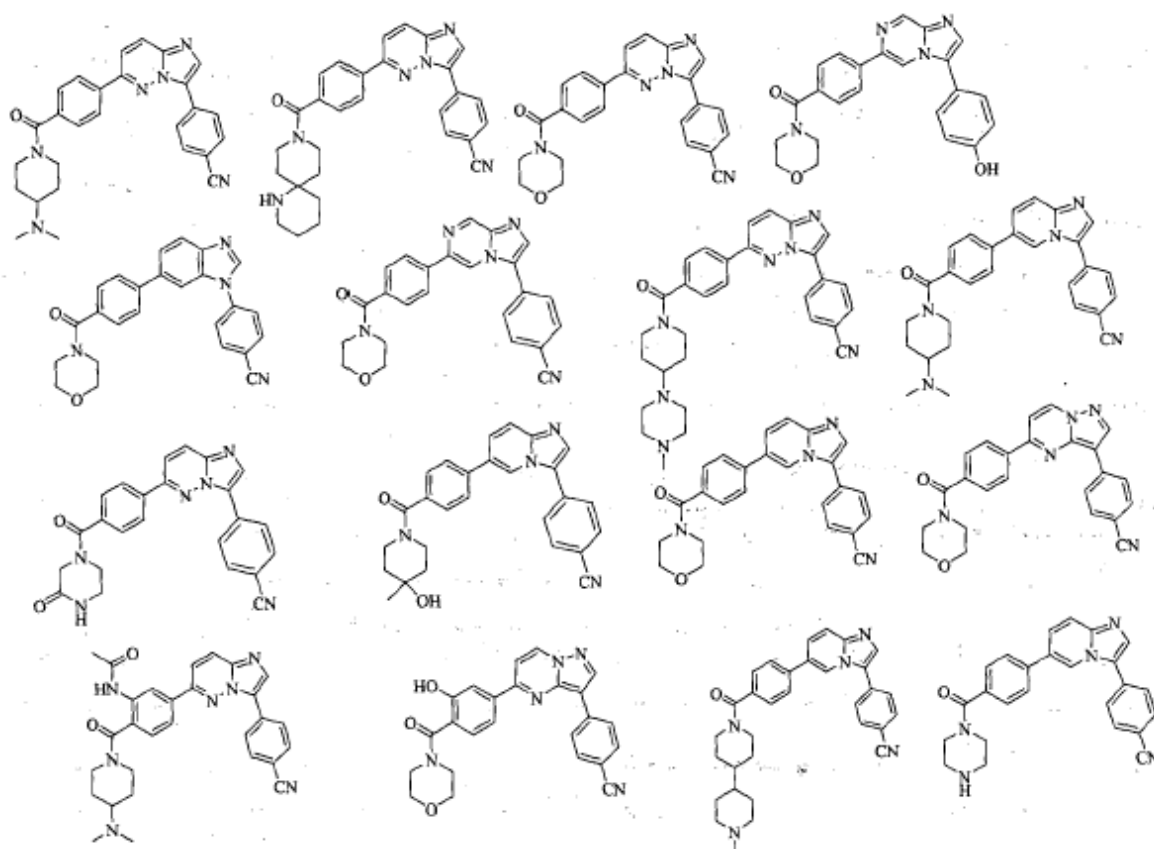


Fórmula VIc



Fórmula VIIc

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto uno de los siguientes:



La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquier y todos los solventes, diluyentes u otros portadores líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como se adapte a la forma de dosificación particular deseada. Consideraciones generales en la formulación y o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 10 2005).

15 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen las etapas de poner el compuesto de la presente invención (el "ingrediente activo") en asociación con un portador y/o uno o más de otros ingredientes accesorios y, a continuación, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de una sola o de múltiples dosis deseadas.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, empaquetar y/o vender a granel, como una única dosis unitaria, y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se utiliza aquí, una "dosis unitaria" es la cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administra a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

25 Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, tamaño, y/o condición del sujeto tratado y dependiendo adicionalmente de la ruta por la cual la composición se va a administrar. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0.1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes de superficie activa y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes reguladores, agentes lubricantes,

y/o aceites. Los excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes también pueden estar presentes en la composición.

5 Diluyentes de ejemplo incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio, lactosa fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y combinaciones de los mismos.

10 Agentes de granulación y/o dispersantes de ejemplo incluyen almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón glicolato de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y de madera, esponja natural, de resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) entrecruzada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, calcio carboximetil celulosa, siliceto de aluminio y magnesio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y combinaciones de los mismos.

15 Agentes de superficie y/o emulsionantes activa de ejemplo incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, goma de tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita (siliceto de aluminio) y Veegum (siliceto de magnesio aluminio)), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulosícos (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween 20), sorbitán polioxietileno (Twe en 60), monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40), monoestearato de sorbitán (Span 60), triestearato de sorbitán (Span 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span 80)), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, polioximetileno estearato, y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, CREMOPHOR), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, polioxietileno lauril éter (Brij 30)), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic F-68, Poloxámero P188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc., y/o combinaciones de los mismos.

35 Los agentes de unión de ejemplo incluyen almidón (por ejemplo almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, sodio alginato, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli (vinil-pirrolidona), siliceto de aluminio y magnesio (Veegum), y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos.

40 Conservantes de ejemplo incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos, y otros conservantes.

Antioxidantes de ejemplo incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, y sulfito de sodio.

45 Agentes quelantes de ejemplo incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de calcio de disodio, edetato de dipotasio, y similares), ácido cítrico y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido málico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos del mismo, y ácido tartárico y sales e hidratos del mismo. Conservantes antimicrobianos de ejemplo incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, y timerosal.

Conservantes antifúngicos de ejemplo incluyen butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Conservantes alcohólicos de ejemplo incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Conservantes ácidos de ejemplo incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fítico.

5 Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

10 Agentes reguladores de ejemplo incluyen soluciones reguladoras de citrato, soluciones reguladoras de acetato, soluciones reguladoras fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol étílico, etc., y combinaciones de los mismos.

20 Agentes lubricantes de ejemplo incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

25 Los aceites naturales de ejemplo incluyen aceite de almendra, hueso de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semilla corriente negro, borraja, enebro, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emu, eucalipto, primavera de tarde, pescado, semillas de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandin, lavanda, limón, cubeba litsea, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceite de oliva, naranja, pargo alazán, palma, almendra de palma, almendra de melocotón, cacahuete, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, ajedrea, espino de mar, sésamo, aceites de manteca de karité, de silicona, de soja, de girasol, de árbol de té, cardo, Tsubaki, vetiver, madera de nogal, y germen de trigo. Aceites sintéticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, el octildodecanol, el alcohol oleico, aceite de silicona, y combinaciones de los mismos.

35 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol étílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes. En ciertas formas de realización para la administración parenteral, los conjugados de la invención se mezclan con agentes solubilizantes, tales como CREMOPHOR, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros, y combinaciones de los mismos.

45 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

55 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son normalmente supositorios que se pueden preparar al mezclar los conjugados de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el ingrediente activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se mezcla con excipiente o por lo menos un portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicetos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes absorbentes tales como caolín y tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes reguladores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Ellos pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo (s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los ingredientes activos pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida el ingrediente activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Ellos pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo (s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de esta invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes y/o parches. Generalmente, el ingrediente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y/o conservantes y/o reguladores necesarios que pueda ser requeridos. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja agregada de proporcionar una administración controlada de un ingrediente activo al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, al disolver y/o dispersar el ingrediente activo en el medio apropiado. Alternativa o adicionalmente, la velocidad puede ser controlada o bien proporcionando una membrana controladora de velocidad y/o al dispersar el ingrediente activo en una matriz de polímero y/o gel.

Los dispositivos adecuados para uso en el suministro de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas aquí incluyen dispositivos de aguja corta tales como aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; and 5,417,662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración efectiva de una aguja en la piel, tales como aquellos descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de los mismos. Los dispositivos de inyección a chorro que suministran líquidos a la dermis a través de un inyector de chorro de líquido y/o a través de

una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis son adecuados. Los dispositivos de inyección a chorro se describen, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Los dispositivos de administración de polvo/partículas balísticas que utilizan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel a la dermis son adecuados. Alternativa o adicionalmente, las jeringas convencionales se pueden utilizar en el método de mantoux clásico de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como linimentos, lociones, aceite en agua y/o agua en emulsiones de aceite tales como cremas, pomadas y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones tópicamente administrables pueden, por ejemplo, comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el solvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, empacar y/o vender en una formulación adecuada para administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Dicha formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el rango de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 7 nanómetros o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Dichas composiciones están convenientemente en la forma de polvos secos para la administración utilizando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que una corriente de propelente puede ser dirigido para dispersar el polvo y/o utilizar un recipiente dispensador de solvente/polvo con autopropulsión tal como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propulsor de bajo punto de ebullición en un recipiente sellado. Dichos polvos comprenden partículas en las que por lo menos el 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor de 0.5 nanómetros y por lo menos el 95% de las partículas por número tener un diámetro de menos de 7 nanómetros. Alternativamente, por lo menos 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor de 1 nanómetro y por lo menos el 90% de las partículas por número tienen un diámetro de menos de 6 nanómetros. Composiciones de polvo seco pueden incluir un sólido diluyente polvo fino tal como azúcar y se proporcionan convenientemente en una forma de dosis unitaria.

Los propulsores de bajo punto de ebullición incluyen generalmente propulsores líquidos que tienen un punto de ebullición por debajo de 65°F a presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir 50 a 99.9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir del 0,1 al 20% (p/p) de la composición. El propulsor puede comprender además ingredientes adicionales tales como un surfactante líquido no iónico y/o sólido aniónico y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para suministro pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución y/o suspensión. Dichas formulaciones se pueden preparar, empacar y/o vender como soluciones acuosas y/o alcohólicas diluidas y/o suspensiones, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y se pueden administrar convenientemente utilizando cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, un agente aromatizante tal como sacarina de sodio, un aceite volátil, un agente regulador, un agente de superficie activa, y/o un conservante tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración pueden tener un diámetro promedio en el rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas aquí que son útiles para suministro pulmonar son útiles para suministro intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de aproximadamente 0.2 a 500 micrómetros. Dicha formulación se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo colocado cerca de las narices.

Las formulaciones para administración nasal pueden ser, por ejemplo, comprender de aproximadamente tan poco como 0,1% (p/p) y tanto como 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden comprender uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, empacar y/o vender en una formulación para administración bucal. Dichas formulaciones pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos y/o pastillas elaboradas utilizando métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, 0.1 a 20% (p/p) de ingrediente activo, comprendiendo el resto una composición oralmente soluble y/o degradable y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Alternativamente, las formulaciones para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una solución y/o suspensión en aerosol y/o atomizada que comprende el ingrediente activo. Dichas formulaciones en polvo, aerosolizadas, y/o en aerosol, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño

promedio de partícula y/o de gotita en el rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

5 Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, empaçar y/o vender en una formulación para la administración oftálmica. Dichas formulaciones pueden, por ejemplo, estar en la forma de gotas para los ojos, que incluyen, por ejemplo, un 0.1/1.0% (p/p) de solución y/o suspensión del ingrediente activo en un portador líquido acuoso u oleoso. Dichas gotas pueden comprender además agentes reguladores, sales, y/o uno o más de otros de los ingredientes adicionales descritos aquí. Otras formulaciones oftálmicamente administrables que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Las gotas para los oídos y/o gotas para los ojos se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

10 Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración a humanos, se entenderá por el experto en la técnica que dichas composiciones son en general adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a humanos con el fin de hacer las composiciones adecuadas para administración a diversos animales se entiende bien, y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y/o realizar dicha modificación con una experimentación ordinaria.

15 Aún se describen adicionalmente por la invención kits (por ejemplo, empaques de medicamentos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición farmacéutica o compuesto de la invención y un recipiente (por ejemplo, un frasco, ampolla, botella, jeringa, y/o envase dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir además opcionalmente un segundo recipiente que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición farmacéutica o compuesto de la invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o compuesto de la invención proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

20 Opcionalmente, un único recipiente puede comprender uno o más compartimentos para contener una composición farmacéutica o compuesto de la invención, y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable para la suspensión o dilución. En algunas realizaciones, un único recipiente puede ser adecuado para la modificación de tal manera que el recipiente puede recibir una modificación física de manera que permita la combinación de compartimentos y/o componentes de los compartimentos individuales. Por ejemplo, una bolsa de papel de aluminio o plástico puede comprender dos o más compartimentos separados por un sello perforado que se puede romper para permitir que la combinación de contenido de dos compartimentos individuales una vez que se genera la señal rompa el sello. Un kit puede comprender, por tanto dichos recipientes de múltiples compartimentos que proporcionan una composición farmacéutica o compuesto y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención.

25 Opcionalmente, se proporcionan instrucciones de uso, adicionalmente, en dichos kits de la invención. Dichas instrucciones pueden proporcionar, en general, por ejemplo, instrucciones sobre la dosificación y administración. En otras realizaciones, las instrucciones pueden proporcionar más detalles adicionales relativos a las instrucciones especializadas para contenedores y/o sistemas particulares para la administración. Aún más, las instrucciones pueden proporcionar instrucciones especializadas para uso en conjunto y/o en combinación con un agente terapéutico adicional.

30 Los compuestos proporcionados aquí se formulan normalmente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, ruta de administración, y velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

35 Los compuestos y composiciones proporcionados aquí se pueden administrar por cualquier ruta, que incluye enteral (por ejemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, cremas, y/o gotas), mucosal, nasal, bucal, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial, y/o inhalación; y/o como una pulverización oral, aerosol nasal, y/o aerosol. Las rutas específicamente contempladas son la administración oral, administración intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa sistémica), administración regional a través de el suministro de sangre y/o linfa, y/o administración directa a un sitio afectado. En general, la ruta más adecuada de administración dependerá de una variedad de factores que incluyen la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal), y/o la condición del sujeto (por ejemplo, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral).

La cantidad exacta de un compuesto requerida para lograr una cantidad efectiva variará de sujeto a sujeto, dependiendo, por ejemplo, de la especie, edad, y estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o

- 5 trastorno, la identidad del compuesto particular, modo de administración, y similares. La dosificación deseada se puede suministrar tres veces un día, dos veces un día, una vez un día, cada dos días, cada tercer día, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada se puede suministrar utilizando administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, o más administraciones).
- 10 En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto para administración una o más veces un día a un humano adulto de 70 kg puede comprender aproximadamente 0.0001 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 0.0001 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 0.0001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de un compuesto por forma de dosificación unitaria.
- 15 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden estar en niveles de dosificación suficientes para suministrar desde aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces un día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- 20 Se apreciará que los rangos de dosis como se describe aquí proporcionan una guía para la administración de composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que se va a administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente se puede determinar por un médico o una persona experta en la técnica y puede ser menor o la misma que se administra a un adulto.
- 25 También se apreciará que un compuesto o composición, como se describe aquí, se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales terapéuticamente activos. Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes terapéuticamente activos adicionales que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción, y/o modifican su distribución en el cuerpo. Se apreciará también que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr diferentes efectos.
- 30 El compuesto o composición se puede administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En general, cada agente se puede administrar a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente. Adicionalmente se apreciará que el agente terapéuticamente activo adicional utilizado en esta combinación se puede administrar conjuntamente en una única composición o administrar por separado en diferentes composiciones. La combinación particular para emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto según la invención con el agente terapéuticamente activo adicional y/o el efecto terapéutico que se desea alcanzar. En general, se espera que los agentes terapéuticamente activos adicionales utilizados en combinación puedan utilizar niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan de forma individual. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que aquellos utilizados individualmente.
- 35 Los agentes terapéuticamente activos adicionales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, pequeñas moléculas orgánicas, tales como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos que se proporcionan en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas unidas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas, y células. En algunas realizaciones, un agente terapéuticamente activo adicional es un inhibidor de quinasa.
- 40 También se abarcan por la presente divulgación kits (por ejemplo, empaques de medicamentos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición farmacéutica o compuesto proporcionado y un recipiente (por ejemplo, un frasco, ampolla, botella, jeringa, y paquete/o dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir adicionalmente un segundo contenedor que comprende un excipiente farmacéutico para dilución o suspensión de una composición farmacéutica o compuesto proporcionado. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o compuesto proporcionado se suministra en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, los kits proporcionados incluyen adicionalmente instrucciones de uso.
- 45 Los compuestos y composiciones descritos aquí son en general útiles para la inhibición de una o más quinasas. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos aquí son en general útiles para la inhibición de MNK1 y/o MNK2. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar trastorno relacionado con quinasa en un sujeto que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de

la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo), a un sujeto en necesidad de tratamiento. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar un trastorno relacionado con MNK1- y/o MNK2 en un sujeto los cuales comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo), to un sujeto en necesidad de de tratamiento. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva. En ciertas realizaciones, el sujeto está sufriendo de un trastorno relacionado con MNK1. En ciertas realizaciones, el sujeto es susceptible a un trastorno mediado por MNK1. En ciertas realizaciones, el sujeto está sufriendo de un trastorno relacionado con MNK2. En ciertas realizaciones, el sujeto es susceptible a un trastorno mediado por MNK2.

Como se utiliza aquí, el término “trastorno relacionado con quinasa” (por ejemplo, “trastorno relacionado con MNK1 y/o MNK2”) significa cualquier enfermedad, trastorno, u otra afección patológica en la que una quinasa (por ejemplo, MNK1 y/o MNK2) se sabe que desempeña una función. En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que MNK1 y/o MNK2 desempeñan una función.

En ciertas realizaciones, la afección relacionada con quinasa (por ejemplo, afección relacionada con MNK1- y/o MNK2) se selecciona de el grupo que consiste de enfermedades proliferativas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades inflamatorias.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer. Cánceres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico; adenocarcinoma; cáncer de glándula adrenal; cáncer anal; angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); cáncer del apéndice; gammapatía monoclonal benigna; cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama); cáncer de cerebro (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); cáncer de bronquio; tumor carcinoide; cáncer de cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma de cuello uterino); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal); cáncer de tejido conjuntivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma múltiple hemorrágico idiopático); cáncer endometrial (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma de útero); cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma del esófago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; cáncer de ojo (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; cáncer de vesícula; cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de cabeza y cuello de células epidermoides, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células epidermoides oral), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer faríngeo, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe)); cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia, tales como leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL de células B, ALL de células T), leucemia mielocítica aguda (AML) (por ejemplo, AML de células B, AML de células T), leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, CML de células B, CML de células T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL de células B, CLL de células T)); linfoma, tal como linfoma de Hodgkin (HL) (por ejemplo, HL de células B, HL de células T) y linfoma no Hodgkin (NHL) (por ejemplo, NHL de células B tal como el linfoma de células grandes difusas (DLCL) (por ejemplo, linfoma de células B grandes difuso), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de células B de zona marginal (por ejemplo, tejido linfoide asociado a linfomas de mucosa (MALT), linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma esplénico de células B de zona marginal), linfoma mediastínico de células B primario, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmácítico (es decir, macroglobulinemia de Waldenström), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástica B precursor y linfoma del sistema nervioso central primario (CNS), y NHL de células T tal como linfoma/leucemia T-linfoblástica precursor, linfoma periférico de células T (PTCL) (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T (CTCL) (por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma de células T angioinmunoblástico, linfoma de células T de linfocitos naturales extranodales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma de células T de paniculitis subcutánea, y linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de uno o más de la leucemia/linfoma como se describió anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadena pesada (por ejemplo, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de cadena gamma, enfermedad de cadena mu); hemangioblastoma; cáncer de hipofaringe; tumores miofibroblásticos inflamatorios; amiloidosis inmunoquística; cáncer de riñón (por ejemplo, tumor nefroblastoma a.k.a de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón); leiomiomas (LMS); mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica); cáncer de músculo; síndrome mielodisplásico (MDS); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (MPD), por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), metaplasia mioide agnógica (AMM) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica (CNL), síndrome hipereosinofílico (HES)); neuroblastoma; neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (por ejemplo, cáncer de huesos); cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma de páncreas, neoplasia papilar mucinosa intraductal (IPMN), tumores de células de isla); cáncer de

pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (PNT); neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; neoplasmas intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); Cáncer de recto; rhabdomyosarcoma; cáncer de glándula salival; cáncer de piel [por ejemplo, carcinoma de células epidermoides (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)]; cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer del apéndice); sarcoma de tejido blando (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma); carcinoma de glándulas sebáceas; cáncer del intestino delgado; carcinoma de la glándula sudorípara; sinovioma; cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (PTC), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer vaginal; y el cáncer vulvar (por ejemplo, la enfermedad de Paget de la vulva).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto útil para tratar una enfermedad neurodegenerativa. Enfermedades neurodegenerativas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpo de Lewy, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto útil para tratar una enfermedad autoinmunitaria. Enfermedades autoinmunitarias de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como la osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, espondilitis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias hemolítica autoinmunitarias, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, hombro doloroso agudo, artritis psoriásica, artritis juvenil, asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, afección de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), enuresis, enfermedad eosinofílica, trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis desviación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome del intestino inflamatoria (IBS)), enfermedad de Still, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Grave, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclon-mioclono, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, anemia hemolítica autoinmunitaria cálida, alopecia universal, fatiga crónica, disautonomía, neuromiotonía, vulvodinia y trastornos mejorados por un agente gastroprocinético (por ejemplo, íleo, el íleo postoperatorio y el íleo durante la sepsis; enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD); esofagitis eosinofílica, gastroparesis tal como gastroparesis diabética; intolerancias alimentarias y alergias a los alimentos y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD) y dolor torácico no cardíaco (NCCP, que incluye costo-condritis)).

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar una enfermedad inflamatoria. El término "enfermedad inflamatoria" se refiere a aquellas afecciones que se caracterizan por signos de dolor (dolor, de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, de vasodilatación), enrojecimiento (rubor, de vasodilatación y el aumento del flujo de sangre), hinchazón (tumor, flujo de entrada excesivo o flujo de salida de fluido restringido), y/o pérdida de la función (funcionales, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación tiene muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrosis, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosa, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásico, neurótica, obliterante, parenquimatosa, plástico, productiva, proliferosa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa.

Enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen, pero no se limitan a inflamación asociada al acné, asma, arteritis (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteritis de Takayasu), artritis (por ejemplo, artritis cristalina, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide, y artritis de Reiter), espondilitis anquilosante, amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias, alergias o reacciones alérgicas, ateroarteriosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatomiositis, síndrome del ojo seco, diverticulitis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus tipo 2), una afección de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), endometriosis, síndrome de Guillain-Barre, infección, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, dolores de cabeza (por ejemplo, dolores de cabeza de migraña, dolores de cabeza de tensión), íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio e íleo durante sepsis), púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinofílicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofílica colitis), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis desviación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada), inflamatoria intestinal síndrome (IBS), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia gravis,

isquemia de miocardio, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada con lesión de radiación craneal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, scierodoma, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjogren, tiroiditis, rechazo de trasplantes, tendinitis, trauma o lesión (por ejemplo, congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatrices, quemaduras, lesiones físicas), vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener. En ciertas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona de artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio del intestino, asma, psoriasis, endometriosis, cistitis intersticial, prostatitis, apendicitis, síndrome de Blau, blefaritis, bronquiolitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, osteomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS), dacrioadenitis, dermatomiositis, síndrome de ojo seco, encefalitis, endocarditis, endometritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, síndrome autoinflamatorio inducida por el resfriado familiar, fiebre mediterránea familiar (FMF), fascitis, fibrositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, deficiencia de mevalonato quinasa (MKD), síndrome de Muckle-Well, mielitis miocárditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteítis, osteólisis inflamatoria, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, PNE umonitis, neumonía, proctitis, fibrosis pulmonar, pielonefritis, pioderma gangrenoso y el síndrome de acné (PAPA), artritis estéril piogénica, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, síndrome periódico asociado a receptor TNF (TRAPS), amigdalitis, artropatía indiferenciada, uveítis, vaginitis y vulvitis. En ciertas realizaciones, la afección inflamatoria es una afección inflamatoria aguda (por ejemplo, la inflamación resultante de la infección). En ciertas realizaciones, la afección inflamatoria es una enfermedad inflamatoria crónica (por ejemplo, afecciones que resultan de asma, artritis y enfermedad inflamatoria intestinal). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con el trauma y mialgia no inflamatoria. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con cáncer.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar o disminuir la gravedad de artropatías y enfermedades osteopatológicas incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, poliartritis y artritis psoriásica.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar o disminuir la gravedad de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas que incluyen, pero no se limitan a, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome del ojo seco, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, fibrosis quística, bronquitis obstructiva crónica y asma.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades hiperproliferativas, que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis o proliferación de células de músculo liso que incluyen trastornos vasculares proliferativos, aterosclerosis y la reestenosis.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar o disminuir la gravedad de la endometriosis, fibromas uterinos, hiperplasia endometrial, y la hiperplasia benigna de la próstata.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades y condiciones, en donde la enfermedad o afección se selecciona de condiciones o enfermedades relacionadas con la inmunidad, que incluyen, pero no se limitan a injerto contra anfitrión, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia (por ejemplo, alergias a plantar pólenes, látex, medicamentos, alimentos, venenos de insectos, pelo animal, caspa de animales, ácaros del polvo, o cáliz cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, alérgica rinitis y dermatitis atópica.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto útil para tratar tumorigénesis.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto útil para tratar un trastorno metabólico (por ejemplo, obesidad, diabetes).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir MNK1 que comprende poner en contacto MNK1 con una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir MNK2 que comprende poner en contacto MNK2 con una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo. La MNK1 o MNK2 puede ser purificada o cruda, y puede estar presente en una célula, tejido, o sujeto. De esta manera, dicho método abarca la inhibición de la actividad de MNK1 o MNK2 in vitro e in vivo. En ciertas realizaciones, el método es un método in vitro, por ejemplo, tal como un método de ensayo. Se entenderá por un experto común en la técnica que la inhibición de MNK1 o MNK2 no requiere necesariamente que todas las MNK1 o MNK2 sean ocupadas por un inhibidor una vez. Los niveles de ejemplo de inhibición de MNK1 o MNK2 incluyen por lo menos 10% de inhibición, aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de inhibición, aproximadamente 25% a aproximadamente 50% de inhibición, aproximadamente 50% a aproximadamente 75% de inhibición, por lo menos 50% de inhibición, por lo menos

75% de inhibición, aproximadamente 80% de inhibición, aproximadamente 90% de inhibición, y más de 90% de inhibición.

5 En algunas realizaciones, se describe un método para inhibir actividad de quinasa en un sujeto en necesidad del mismo (por ejemplo, un sujeto que se diagnostica por tener un trastorno relacionado con quinasa) que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir actividad de MNK1 y/o MNK2 en un sujeto en necesidad del mismo (por ejemplo, un sujeto que se diagnostica por tener un trastorno relacionado con MNK1- y/o MNK2) que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)), o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Ejemplos

15 Los compuestos se sintetizaron y se evaluó su capacidad para inhibir quinasa MNK1/2 tanto en ensayos enzimáticos como basados en células. En paralelo, también se evaluó su capacidad para inhibir otras quinasas. Los ensayos enzimáticos han demostrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de MNK1 y MNK2 con valores de IC₅₀ en el rango de 1000 nM a menos de 10 nM. Se encontró que la inhibición de la fosforilación de eIF4E en la estirpe celular Hela tiene IC₅₀ en promedio de 10 veces más alto que las IC₅₀ enzimáticas. Estas IC₅₀ se basan en células que varían desde tan bajo como 40 nM hasta 3 μM.

20 Para evaluar adicionalmente el potencial terapéutico de estas moléculas bicíclicas, se evaluó su capacidad para inhibir el crecimiento de diversas estirpes celulares de tipo tumor. A continuación se presentan las descripciones técnicas de estos ensayos.

Métodos biológicos de ensayos enzimáticos y de fosforilación de eIF4E con base en células y ensayo de desplazamiento térmico

Los compuestos descritos en esta invención se unen a e inhiben las quinasas MNK1 y MNK2. Se analizaron utilizando tanto ensayos in vitro como in vivo que son conocidos en la técnica.

25 Ensayos de desplazamiento térmico

30 Los ensayos de desplazamiento térmico se pueden utilizar para monitorizar la unión de moléculas pequeñas a las proteínas mediante la medición del cambio en la temperatura de fusión que resulta de un aumento de la estabilidad térmica de la proteína sobre la unión de un compuesto. El despliegue inducido térmicamente de la proteína se monitoriza en presencia de un colorante fluorescente, Sypro Orange utilizando un sistema de PCR en tiempo real. La fluorescencia innata del Sypro Orange se apaga en un medio acuoso; sin embargo, en un entorno no polar hidrófobo tal como los residuos hidrófobos expuestos de una proteína de despliegue, el compuesto emite profusamente fluorescencia. Esto permite el despliegue de las proteínas que se van a monitorizar al medir un aumento de la fluorescencia. La temperatura de fusión se define como la temperatura en la que la mitad de la proteína está en un estado desplegado.

35 El aumento de la temperatura de fusión de MNK1 y MNK2 sobre la unión de compuestos de peso molecular pequeño se determinó utilizando enzimas humanas recombinantes de longitud completa con las etiquetas GST del terminal N (glutación-S-transferasa). Las proteínas se expresaron en E. coli y se purificaron en glutación seferosa utilizando el Sistema de Purificación de Proteínas Profinia (BioRad, Hercules, CA) y la etiqueta de GST se retiró utilizando proteasa PreScission. Ambas enzimas recombinantes se diluyeron en regulador A (Tris 10 mM /HCl pH 7.5, NaCl 50 mM, DTT 1 mM) hasta una concentración de 62,5 μM. Los compuestos que se van a analizar se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración final de 100 μM. La mezcla de reacción consistió de la enzima 5 μM (MNK1 o Mnk2), el compuesto 4 μM, 17 μl de regulador A y 5 μl de 5X Sypro Orange, en un volumen final de 25 μl. El análisis térmico se realizó sobre un instrumento BioRad CFX96 RTPCR desde 20°C hasta 90°C en incrementos de 0.5°C con un tiempo de permanencia de 20 s.

45 Los datos se analizan mediante al graficar la intensidad de fluorescencia como una función de la temperatura. Se descartan lecturas que se producen antes o después de la región sigmoidal de la curva de fusión. Los valores de fluorescencia se normalizan para cada compuesto, 100 para la lectura máxima (UL) y 0 para la lectura mínima (LL). La curva se ajusta a la ecuación de Boltzmann utilizando regresión no lineal (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc.). El punto de inflexión de la curva de transición, T_m (V50) se calcula utilizando la ecuación de Boltzmann:

$$Y = [LL + (UL - LL)] / [1 + \exp(T_m - t/\alpha)]$$

50

En la que t = temperatura, LL y UL son las intensidades mínima y máxima, respectivamente, y α es la pendiente de la curva dentro de T_m . El desplazamiento térmico se define como la diferencia entre las temperaturas de fusión en presencia y ausencia del compuesto.

Ensayo de quinasa MNK in vitro

- 5 Se determinó la actividad del inhibidor de MNK1 y MNK2 utilizando dominios de quinasa recombinante expresada en *E. coli*. MNK1 y MNK2 se expresaron como proteínas de fusión de GST y la etiqueta de GST se retiró utilizando proteasa PreScission. Después de la concentración a 10-15 mg/ml las proteínas se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C . Las MNK1 y MNK2 se activaron utilizando ERK2 recombinante que se activó utilizando un mutante constitutivamente activo de MEK1, tanto ERK2 como MEK1 se expresaron en *E. coli* como proteínas etiquetadas his en el terminal N. La ERK2 recombinante se activó al incubarse con $11.3\ \mu\text{M}$ de quinasa con MEK1 $1\ \mu\text{M}$ y ATP $100\ \mu\text{M}$. A continuación, se utilizó esta mezcla de reacción inmediatamente para la activación de las MNK. La activación de la MNK1 se realizó al incubarse con $5.0\ \mu\text{M}$ de MNK1 con $0.3\ \mu\text{M}$ de ERK2 activado y ATP $500\ \mu\text{M}$ a 30°C durante 6 horas. La activación de MNK2 se realizó al incubarse con $50\ \mu\text{M}$ de MNK2 con $3.0\ \mu\text{M}$ de ERK2 activado y ATP $500\ \mu\text{M}$ a 30°C durante 2 horas. Las MNK activadas se almacenaron a -20°C hasta que se necesitaron para el ensayo.
- 10
- 15 Se realizaron ensayos de quinasa en la Plataforma Caliper Life Sciences (Mountain View, CA) Microfluidics LabChip®. La actividad enzimática se analiza al 'sorber' las reacciones desde una placa de microtitulación en LabChip. La firma de datos se genera por el desplazamiento en la movilidad de los sustratos peptídicos no fosforilados y productos fosforilados por electroforesis en el chip y se detectan por fluorescencia LED inducida. La magnitud de la señal fluorescente revela la extensión de la reacción. Los datos se analizan al calcular las alturas relativas de los picos de sustrato y producto y se reporta la relación de pico de producto/(producto+sustrato).
- 20

Los siguientes reguladores se utilizaron para la actividad de quinasa en el ensayo:

Regulador de reconstitución: HEPES 10 mM /NaOH pH 7.5, 0.003% de Brij® L23, 0.004% de TWEEN® 20.

Regulador de sustrato: HEPES 245 mM /NaOH pH 7.5, 0.003% de Brij® L23, 0.004% de Tween® 20, MgCl_2 26 mM.

- 25 Regulador de terminación: HEPES 100 mM/NaOH pH 7.3, 0.022% de Brij® L23, 5.6% de DMSO, 0.16% de CR3, EDTA 11.2 mM pH 8.0.

Regulador de separación: HEPES 100 mM /NaOH pH 7.3, 0.02% de Brij® L23, 5% de DMSO, 0.1% de CR3, EDTA 1 mM pH 8.0.

Sustrato peptídico (JH3): 5-FAM-TATKSGSTTKNRFVV-CONH₂.

- 30 El ensayo de MNK1 se realizó al agregar $65\ \text{nM}$ de MNK1 activada y $1\ \mu\text{l}$ de compuesto de prueba a una placa de microtitulación en un volumen de $15\ \mu\text{l}$ de regulador de reconstitución. La placa se incubó a 22°C durante 15 minutos antes de la adición de $3.9\ \mu\text{M}$ de JH3 y ATP $3.12\ \mu\text{M}$ en $10\ \mu\text{l}$ de regulador de sustrato y un periodo de incubación adicional de 60 minutos a 28°C . La reacción se detuvo mediante la adición de $45\ \mu\text{l}$ de regulador de terminación. La concentración final de MNK1, péptido JH3, ATP y compuesto en un volumen de ensayo de $26\ \mu\text{l}$ fue de $40\ \text{nM}$, $1.5\ \mu\text{M}$, $1.2\ \text{mM}$, y 1X respectivamente.

- 35 El ensayo de MNK2 se realizó al agregar $32.5\ \text{nM}$ de MNK1 activada y $1\ \mu\text{l}$ de compuesto de prueba a una placa de microtitulación en un volumen de $15\ \mu\text{l}$ de regulador de reconstitución. La placa se incubó a 22°C durante 15 minutos antes de la adición de $3.9\ \mu\text{M}$ de JH3 y ATP $650\ \mu\text{M}$ en $10\ \mu\text{l}$ de regulador de sustrato y un periodo de incubación adicional de 60 minutos a 28°C . La reacción se detuvo mediante la adición de $45\ \mu\text{l}$ de regulador de terminación. La concentración final de MNK2, JH3 péptido, ATP y compuesto en un volumen de ensayo de $26\ \mu\text{l}$ fue de $20\ \text{nM}$, $1.5\ \mu\text{M}$, $250\ \mu\text{M}$, y 1X respectivamente.
- 40

Las constantes de inhibición (IC_{50}) se determinaron al graficar la actividad de quinasa frente a la concentración del compuesto de registro y ajustarla con un algoritmo de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

Ensayo con base en células de MNK

- 45 Se ha reportado que Ser209 de eIF4E solo se fosforila por las enzimas MNK. La capacidad de los compuestos para inhibir este proceso en las células Hela se investigó utilizando la plataforma de ensayo AlphaScreen SureFire® de Perkin Elmer (Waltham, MA). La eIF4E fosforilada sobre Ser209 es reconocida por dos anticuerpos, el primero que se fusiona a una perla de donante recubierta con estreptavidina que se une a un epítipo fuera de Ser209, el segundo que se fusiona a una perla aceptora conjugada de proteína A que se une a Ser209 fosforilado. La fosforilación de eIF4E sobre Ser209 lleva los dos anticuerpos en estrecha proximidad y cuando se excita por un láser de un oxígeno singulete
- 50

es liberado por la perla del donante que excita la perla aceptora que resulta en la emisión de luz. Esto permite la monitorización de la fosforilación de eIF4E Ser209 y su inhibición en un contexto celular.

5 Las células Hela se sembraron en placas de microtitulación (30.000 células por pozo) en 100 µl de medio de cultivo y se incubaron a 37°C durante 24 horas. El medio luego se retiró por aspiración y las células se resuspendieron en 50 µl de medio libre de suero que contiene el compuesto de prueba y se incubó a 37°C durante 2 horas. El medio de cultivo se eliminó de nuevo por aspiración y las células se resuspendieron en regulador de lisis (proporcionado en Equipo de Ensayo Perkin Elmer SureFire®). Después de agitación a 350 rpm durante 20 minutos a 22°C, se transfirieron 4 µl a un OptiPlate™ de 384 pozos (Perkin Elmer, Waltham, MA). A cada pozo se agregaron 5 µl de mezcla de aceptor; la placa se selló y se agitó suavemente a 22°C durante 2 horas. Luego, a la luz tenue, se agregaron 2 µl de mezcla de donante a cada pozo, la placa se selló, se envolvió en papel de aluminio y se agitó suavemente a 22°C durante 2 horas. La emisión se midió utilizando el lector de placas enVision® (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Las constantes de inhibición (IC₅₀) se determinaron al graficar la señal de AlphaScreen frente a la concentración del compuesto de registro y ajustándose con un algoritmo de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

15 Ensayos de citotoxicidad celular:

Metodología

Se compraron estirpes celulares de cáncer, MV-4-11 (leucemia), P116.c139 (leucemia aguda de células T) y D1.1 (leucemia aguda de células T), de ATCC y se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Las células K562 (leucemia mielógena) que sobreexpresan eIF4E, también se utilizaron para el ensayo de citotoxicidad. Para las células tratadas durante 48 horas, 5000 células se sembraron en 70 µl de medio de crecimiento en negro, de placa de 96 pozos de fondo plano. Para las células tratadas durante seis días, 1000 células se sembraron en 70 µl de medio de crecimiento en placa de 96 pozos negra, de fondo plano. Los compuestos, Cercosporamida, Ejemplo 176 (ETC-7114), el Ejemplo 175 (ETC-7117), el Ejemplo 133 (ETC-7165) y el Ejemplo 62 (ETC-7168), se trataron con dosis que van desde 0.003 µM a 50 µM. Se agregaron 50 µl de los compuestos diluidos a las células y se incubaron a 37°C en 5% de CO₂. Después de 48 horas o seis días de tratamiento, la viabilidad celular se determinó mediante Ensayo de Viabilidad de Luminiscencia CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI). Se agregaron 120 µl de reactivo a las células y se midió la luminiscencia utilizando Lector Tecan Safire. Los datos se analizaron con el software Graphpad Prism y las figuras representadas indican la concentración inhibidora máxima media (IC₅₀). Las barras de error indican la desviación estándar (SD).

30 Resultados:

Tabla 1: IC₅₀ (µM) después de 48 horas de tratamiento

	K562	MV-4-11	D1.1	P116.c139
Cercosporamida	> 50	> 50	20.2	> 50
ETC-7114 Ejemplo 176	14.2	1.0	1.0	0.4
ETC-7117 Ejemplo 175	18.2	0.9	12.3	12.5
ETC-7165 Ejemplo 133	23.0	2.8	15.8	10.9
ETC-7168 Ejemplo 62	7.5	0.8	1.6	0.8

Tabla 2: IC₅₀ (µM) después de 6 días de tratamiento

	K562	MV-4-11	D1.1	P116.c139
Cercosporamida	4.3	4.0	17.3	4.9

ETC-7114 Ejemplo 176	3.4	0.4	0.8	0.1
ETC-7117 Ejemplo 175	21.2	0.3	10.1	5.7
ETC-7165 Ejemplo 133	16.0	1.5	11.2	4.0
ETC-7168 Ejemplo 62	3.1	0.2	1.7	0.3

Discusión:

En general, la IC₅₀ es menor en células tratadas durante 6 días que en células tratadas durante 48 horas. Entre las tres estirpes celulares de prueba, la estirpe celular MV-4-11 es el más sensible a todos los compuestos de ensayo.

5 Entre los cuatro compuestos, Ejemplo 176 (ETC-7114) y el Ejemplo 62 (ETC-7168) son los más citotóxicos. La IC₅₀ del Ejemplo 176 (ETC-7114) y el Ejemplo 62 (ETC-7168) es $\leq 1 \mu\text{M}$ y $\leq 2 \mu\text{M}$, respectivamente, en las tres estirpes celulares de prueba, independientemente de la duración del tratamiento. La IC₅₀ del ejemplo 176 (ETC-7114) y el Ejemplo 62 (ETC-7168) en células K562 que sobreexpresan eIF4E se redujeron en más de la mitad cuando la duración del tratamiento se extendió a 6 días. Estos datos sugieren que los efectos citotóxicos del Ejemplo 176 (ETC-7114) y el Ejemplo 62 (ETC-7168) son probablemente la estirpe celular no específica.

15 La duración del tratamiento afecta a los efectos citotóxicos de los compuestos del Ejemplo 175 (ETC-7117) y el Ejemplo 133 (ETC-7165) en las estirpes celulares de prueba. La duración del tratamiento prolongado de 48 horas a 6 días podría disminuir la IC₅₀ por más de la mitad veces en las células P116.c139. Sin embargo, la IC₅₀ del ejemplo 175 (ETC-7117) y el ejemplo 133 (ETC-7165) en células K562 que sobreexpresan eIF4E y en las células D1.1 no fue influenciado por la duración del tratamiento. Estos datos sugieren que los efectos citotóxicos del Ejemplo 175 (ETC-7117) y el Ejemplo 133 (ETC-7165) son probablemente más estirpe celular específica.

Ensayos de inmunofluorescencia y redistribución en serie

Métodos

20 Las muestras de sangre de Cordón Umbilical (CB) se adquirieron del banco de Cord Blood Singapur. Las muestras de CML se obtuvieron del Hospital General de Singapur después de consentimiento informado firmado bajo los procedimientos locales aprobados por el IRB. Los MNC se obtuvieron utilizando separación Ficoll, y las células CD34⁺ seleccionados por perlas inmunomagnéticas (Miltenyi Biotech, Alemania).

Cultivo celular y generación de estirpes celulares

25 La estirpe celular K562 se obtuvo de ATCC, y se cultivó en RPMI suplementado con 10% de FCS, L-glutamina, y penicilina/estreptomina.

Ensayo de redistribución en placa en serie

30 Se descongelaron células CB y BC enriquecidas CD34 y se dejaron recuperar durante la noche en medio libre de suero StemPro (Invitrogen, Carlsbad, CA), suplementado con factores de crecimiento humano y 1x suplemento de nutrientes (Invitrogen). Las células se sometieron a continuación a tratamiento con el fármaco durante 48 h, se recolectaron, se lavaron, y se sembraron en metilcelulosa (H4434, STEMCELL Technologies, Canadá). Las colonias se enumeraron después de 2 semanas, se recogieron individualmente, y se volvieron a sembrar en metilcelulosa fresca en un formato de 96 pozos, y se contaron a las 2 semanas. Se realizaron tres rondas de redistribución en placas en serie (que representan >8 semanas en cultivo).

Análisis de inmunofluorescencia

35 Las células (1×10^5) se citohilaron en portaobjetos de vidrio, se fijaron con 4% de paraformaldehído, y se tiñeron con anticuerpos monoclonales de ratón contra β -catenina activada (clon 8E7, Millipore, UK), o anticuerpos monoclonales de conejo contra fosfo-eIF4E S209 (EP2151Y, Abcam, UK). Los portaobjetos se tiñeron después con anticuerpos de anti-ratón conjugado con PE o anticuerpos anti-conejo conjugados con FITC. Las imágenes se obtuvieron con el uso de un microscopio de fluorescencia (Olympus IX71S1F₃) a un aumento de 40x.

40 Transferencia de Western

Las células que crecían exponencialmente se sembraron en placas a 2×10^5 células/ml, y todo lisado de células se procesaron para análisis de transferencia Western utilizando anticuerpos que reconocen eIF4E, fosfo-eIF4E (Cell signaling Technology).

Discusión

5 Como se muestra en la figura 1A, el tratamiento de las células K562 al aumentar la concentración de fármacos provoca una disminución dependiente de dosis en la fosforilación de eIF4E. Similar a lo que se observó en estirpes celulares de BC-CML, mostramos que el tratamiento de células primarias BC-CML con el aumento de dosis de fármacos también resultó en una disminución dependiente de la dosis de la fosforilación de eIF4E así como beta-catenina activa (Figura 1B-D). La consecuencia funcional de la disminución de beta-catenina, así como la fosforilación de eIF4E sobre la capacidad de autorrenovación de células madre de leucemia BC (LSCs) luego se evaluó. Se realizó un ensayo de redistribución en placas en serie como se describió previamente (Jamieson et al., 2004). Es importante destacar que, se ha encontrado que el ensayo de redistribución en placas en serie se correlaciona bien con la autorrenovación impulsada por beta-catenina en BC-GMP, y también la capacidad de trasplante en serie in vivo de una variedad de LSCs impulsados por fusión de genes (Huntly et al., 2004). Utilizando células normales CB CD34⁺, se encontró que las células tratadas de control eran capaces de redistribución en placas en serie hasta tres veces (equivalente a >8 semanas in vitro). También encontramos que el tratamiento con el Ejemplo 6 (ETC-0445) no alteró significativamente la eficiencia de la redistribución en placas en serie en comparación con DMSO (Figura 2A). En contraste, para las células CD34⁺ BC, el tratamiento con aumento de dosis del Ejemplo 6 (ETC-0445) y el Ejemplo 1 (ETC-5336) retarda la eficiencia de la redistribución en placas en serie en comparación con DMSO (Figura 2B y 2C). El tratamiento de células CD34⁺ BC con el aumento de dosis del Ejemplo 2 (ETC-6740), no sólo retarda la eficiencia de la redistribución en placas en serie, a 10.0 μ M y 20.0 μ M, potentemente se deteriora la capacidad de las células BC a redistribución en placas en serie (Figura 2D).

Referencias

25 Huntly, B. J., Shigematsu, H., Deguchi, K., Lee, B. H., Mizuno, S., Duclos, N., Rowan, R., Amaral, S., Curley, D., Williams, I. R., et al. (2004). MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 6, 587-596.

Jamieson, C. H., Ailles, L. E., Dylla, S. J., Muijtjens, M., Jones, C., Zehnder, J. L., Gotlib, J., Li, K., Manz, M. G., Keating, A., et al. (2004). Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 351, 657-667.

30 El tratamiento de células K562 con del Ejemplo 176 (ETC-7114) o el Ejemplo 62 (ETC-7168) provoca una disminución en la fosforilación de eIF4E (Figura 1A); además de la inhibición de la fosforilación de eIF4E, se observa una disminución en la actividad de BCR-ABL, como se demuestra por la disminución en la fosforilación de Crk1, un sustrato in vivo de BCR-ABL. La disminución en la fosforilación de eIF4E también se acompaña por la disminución en la acumulación de beta-catenina nuclear como se demostró mediante análisis de inmunofluorescencia (figura 1B y C).

35 Ejemplos sintéticos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Los compuestos que no caen bajo el alcance de las reivindicaciones se deben considerar solo como ejemplos de referencia.

Abreviaturas

CAN: acetonitrilo

40 AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

AUC: área bajo la curva

solución salina: solución saturada de NaCl en agua

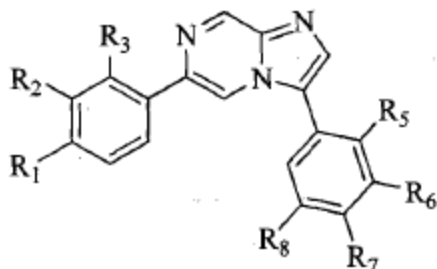
cat.: catalizador

45 d: día(s)

DCM: diclorometano

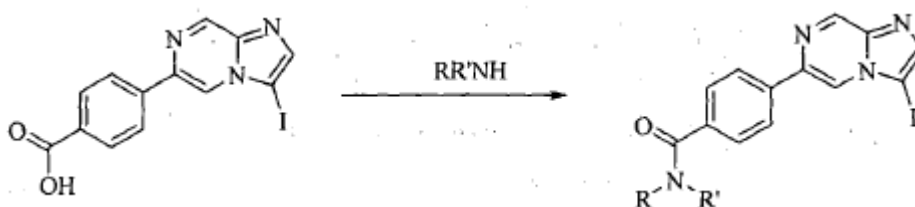
- DIEA: diisopropil-etil-amina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DMSO-d₆: dimetilsulfóxido per-deuterado
- 5 dppf: 1,1'- Bis(difenilfosfino) ferroceno
- EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
- Éter: dietiléter
- EtOH: etanol
- h: hora(s)
- 10 HATU: metanamonio de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio
- HBTU: O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
- hOBt: N-Hidroxibenzotriazol
- HPLC: cromatografía líquida de alta presión
- L: litro(s)
- 15 LC-MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas
- Me: metilo
- MeOH: metanol
- min: minuto(s)
- m.p.: punto de fusión
- 20 MS: espectrometría de masas
- NBS: N-Bromosuccinimida
- NEt₃: trietilamina
- NIS: N-yodosuccinimida
- NMM: N-metilmorfolina
- 25 RMN: Resonancia magnética nuclear
- Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
- rt: temperatura ambiente
- THF: tetrahidrofurano
- TFA: ácido trifluoroacético
- 30 TLC: cromatografía de capa fina

Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materiales de partida, intermedios o productos, se preparan como se describe aquí o mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo cual se entienden los métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura. Los compuestos útiles de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo cual se entienden los métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo aquellos descritos por Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, (1989), Procedimiento general A



Fórmula 2

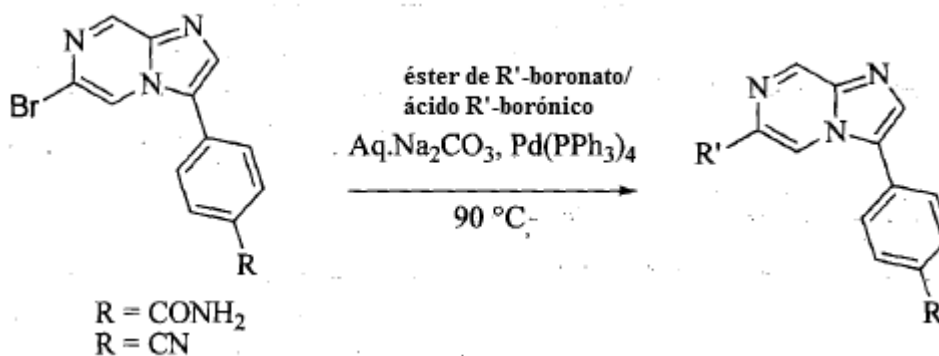
Procedimiento General A



10

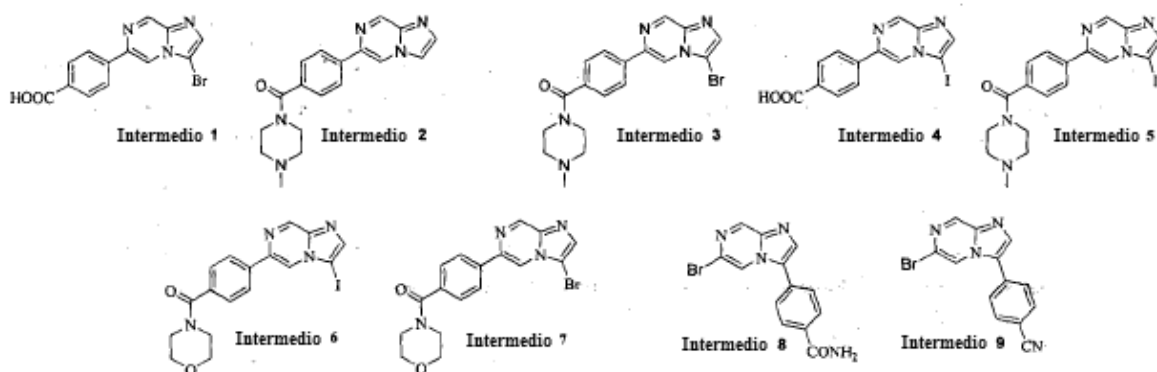
A una solución de ácido 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico, N-metilmorfolina y HATU en DMF, se agregó la amina deseada (RR'NH) y la mezcla resultante se agitó durante 10 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar la amida deseada utilizada como tal o purificada como se indica.

15 Procedimiento general B

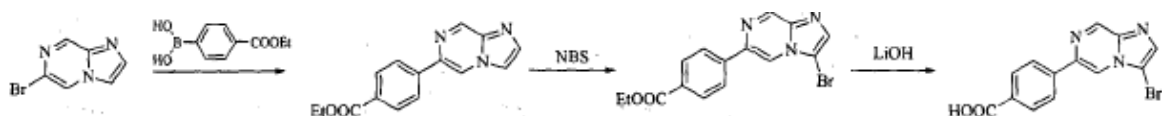


20

A una solución de el derivado bicíclico halogenado en 1,4-dioxano se agregó el ácido borónico o el derivado de éster de boroato, K₃PO₄ y agua y Pd(PPh₃)₄. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h bajo atmósfera de argón luego, se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar el producto deseado.



Intermedio 1: ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico



Intermedio 1

5 Etapa 1: A una solución de 6-bromoimidazo [1, 2-a] pirazina (30 g, 151 mmol) en tolueno (400 mL) se agregaron en forma secuencial Cs_2CO_3 (123 g, 378 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (35.2 g, 181 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3.70 g, 4.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 h bajo atmósfera de argón luego, se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente *n*-hexano/EtOAc 70:30) para proporcionar 4-(imidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (16 g, 39%) como sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 268 [$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

10

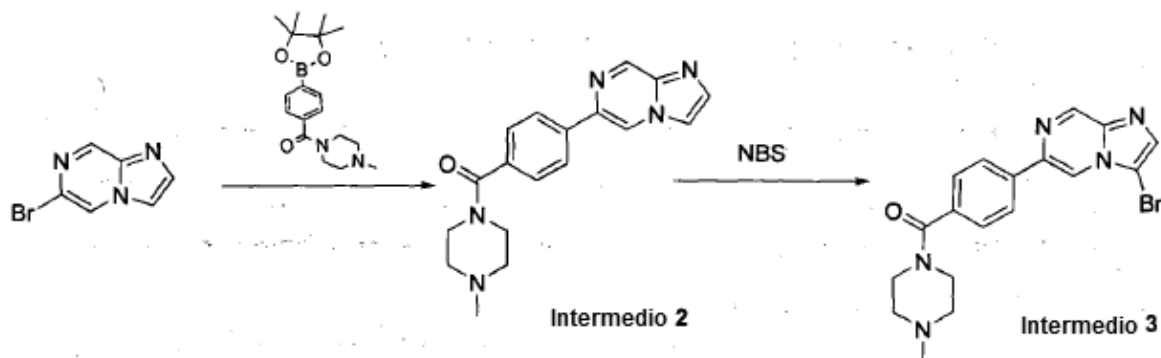
Etapa 2: A una solución de 4-(imidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (16.0 g, 59.8 mmol) en $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ (200/50 mL) se agregó *N*-bromosuccinamida (12.7 g, 71.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min luego, se filtró a través de celita. El filtrado se concentró, se resuspendió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se concentró para proporcionar 4-(3-bromoimidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (18.0 g, 87%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.17 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 345 [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$] $^+$

15

Etapa 3: A una solución de 4-(3-bromoimidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (27.0 g, 77.9 mmol) en THF/ CH_3OH (300/100 mL) se agregaron LiOH (26.0 g, 623 mmol) y agua (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente luego, se concentró, se diluyó con agua (200 mL) y se acidificó con solución de HCl acuosa hasta pH 3. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-(3-bromoimidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoico (14.0 g, 56%) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H); MS (ESI) m/z 316 [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$] $^+$.

20

Intermedios 2 y 3: (4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



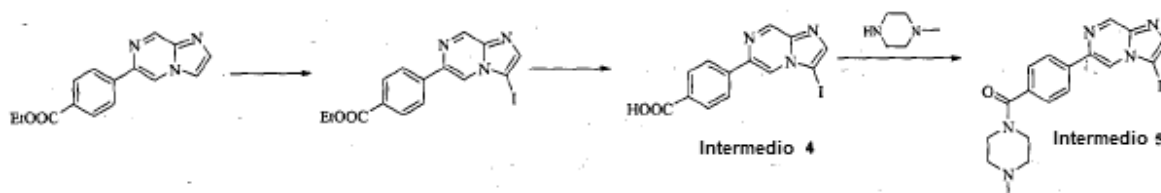
25

Etapa 1: A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]pirimidina (2.4 g, 12.1 mmol) en DMF, se agregaron en forma secuencial (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (80% de 4.1 g, 12.1 mmol),

una solución de NaHCO₃ (3.1 g, 36.3 mmol) en agua (30 mL), agua (3 mL) y (A-Phos)₂PdCl₂ (400 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5 a 85:15) para proporcionar of (4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.5 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 4.0, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.58 (m, 4 H) 7.39 (d, J = 8.0, 1 H), 3.84 (br s, 2 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.40 (br s, 4 H), 2.35 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 322 [M+1]

Etapa 2: A una solución de ((4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.4 g, 4.36 mmol) en ACN (15 mL) y DCM (5 mL) se agregó N-Bromosuccinimida (0.93 g, 5.23 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min mientras que se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar ((4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.0 g, 83%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.50 (m, 4 H), 3.84 (bs, 2 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.39 (bs, 4 H), 2.34 (s; 3 H); MS (ESI) m/z 400.

Intermedios 4 y 5: ácido 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



Etapa 1: A una solución de 4-(imidazo [1, 2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (8.00 g, 29.9 mmol) en DMF (200 mL), se agregó N-Yodosuccinimida (8.10 g, 36.0 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h y se vertió sobre agua helada. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (11 g, 94%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 393 [C₁₅H₁₂IN₃O₂]⁺.

Etapa 2: Una solución de 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (11 g, 30.5 mmol) y LiOH·H₂O (5.00 g, 121 mmol) en THF/CH₃OH/H₂O (200/50/50 mL) se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó con una solución acuosa de HCl hasta pH 2. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (8.00 g, 72%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); MS (ESI) m/z 366 [C₁₃H₈IN₃O₂+H]⁺.

Etapa 3: N-metilmorfolina (6.90 mL, 54.64 mmol), HATU (15.58 g, 40.98 mmol) y N-metilpiperazina (4.15 mL, 40.98 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de ácido 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (10.0 g, 27.32 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno y, se diluyó con agua (100 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino)metanona (10.5 g, 86%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 447 [C₁₈H₁₈IN₅O]⁺.

Intermedio 6: Síntesis de (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil) (morfolino) metanona

N-metil-morfolina (3.0 mL, 7.5 mmol), HATU (7.5 g, 27 mmol) y morfolina (1.26 g, 14.85 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de ácido 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (5.0 g, 3.25 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado que se ha formado se filtró y se secó para proporcionar (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino)metanona (2.0 g, 65%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 3.4-3.9 (m, 8H); MS (ESI) m/z 434 [C₁₇H₁₅IN₄O₂+H]⁺.

Intermedio 7: (4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino)metanona

A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo [1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (8.00 g, 25.14 mmol) en DMF (70 mL), se agregaron en forma secuencial N-metil-morfolina (5.5 mL, 50.28 mmol), HATU (14.4 g, 37.71 mmol) y Morfolina (3.32 mL, 37.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno luego, se diluyó con agua (50 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto

(4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino) metanona (6.40 g, 66%) como sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 387 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

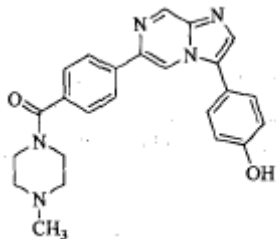
Intermedio 8: (6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida 5a y 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

5 A una solución de 3-bromo-6-yodoimidazo [1,2-a]pirazina (500 mg, 1.50 mmol) en DMF (20.0 mL) se agregó ácido 4-carbamoilfenilborónico (305 mg, 1.84 mmol), Na_2CO_3 (408 mg, 3.84 mmol), agua (2.00 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0.03 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 h y se diluyó con agua. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío para proporcionar 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida (300 mg, 61%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H); MS (ESI) m/z 317 [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$] $^+$.

Intermedio 9: 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

15 A una solución de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina (3 g, 9.26 mmol) en DMF (50 mL), se agregaron ácido 4-cianofenilborónico 3 (1.632 g, 11.1 mmol), K_3PO_4 (4.91 g, 23.15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.534 mg, 0.46 mmol) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h y se agregó agua a la mezcla para inducir precipitación. El precipitado se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 1:1) para proporcionar 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (2.5 g, 90%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 4H); MS (ESI) m/z 301.1 [$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_4 + 2$] $^+$.

Ejemplo 1: (4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

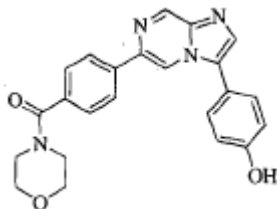


20

El título se preparó siguiendo el Procedimiento general B utilizando (4-(3-bromoimidazo [1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilciclohexil)metanona (intermedio 7) y ácido 4-hidroxifenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar 4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (930 mg, 40%, AUC HPLC 98.2%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H); MM (ESI) m/z 414 [$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{KN}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

25

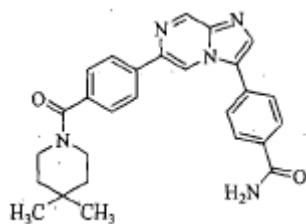
Ejemplo 2: (4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino)metanona



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general B utilizando ((4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino) metanona (intermedio 7) y ácido 4-hidroxifenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar 4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(morfolino)metanona (150 mg, 32%, AUC HPLC 97.6%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.60 (bs, 8H); MS (ESI) m/z 401 [$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

35

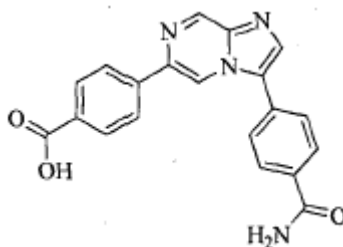
Ejemplo 3: 4-(6-(4-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida



5 Etapa 1: El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI) m/z 460 $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}]^+$.

10 Etapa 2: El título se preparó siguiendo el Procedimiento general B con (4,4-dimetilpiperidin-1-il)(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona y ácido 4-carbamoilfenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) para proporcionar 6-(4-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida (130 mg, 34%, AUC HPLC 95.4%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (bs, 1H), 5.74 (bs, 1H), 3.75 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 1.49 (bs, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI) m/z 453 $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$.

Intermedio 10: ácido 4-(3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico



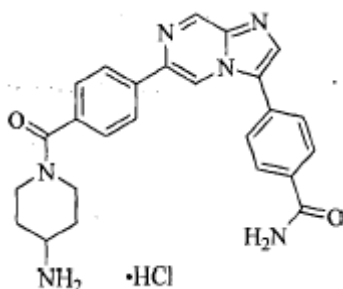
15

Intermedio 10

20 Etapa 1: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida (2.00 g, 6.30 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (25 mL) y agua (5 mL), se agregaron en forma secuencial ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (1.30 g, 6.90 mmol), Na_2CO_3 (3.30 g, 6.90 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (363 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo atmósfera de argón luego, se filtró a través de una almohadilla corta de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar 4-(3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (1.50 g, 62%) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 387 $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$.

25 Etapa 2: A una solución de 4-(3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (1.50 g, 12.7 mmol) en THF/ CH_3OH (20/10 mL) se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (870 mg, 20.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h luego se concentró bajo presión reducida a un volumen más pequeño. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó hasta pH 3 con una solución de HCl 2M acuosa. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-(3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (750 mg, 93%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.49 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 359 $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$.

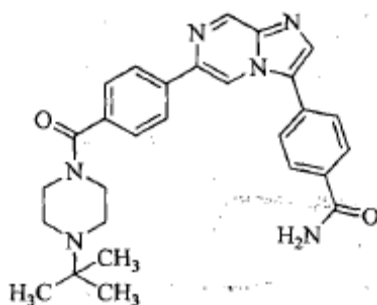
30 Ejemplo 4: clorhidrato de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida



Etapa 1: 1-(4-(3-(4-carbamoylphenyl)imidazo[1,2-a]pirazin-6-yl)benzoyl)piperidin-4-ylcarbamato de tert-butilo se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando piperidin-4-ylcarbamato de tert-butilo y piperidin-4-ylcarbamato de tert-butilo como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar el intermedio boc protegido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 541 $[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}]^+$.

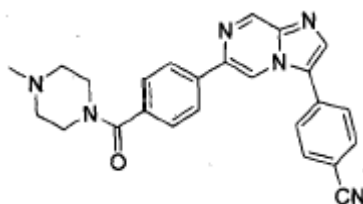
Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-carbamoylphenyl)imidazo[1,2-a]pirazin-6-yl)benzoyl)piperidin-4-ylcarbamato de tert-butilo (500 mg, 0.98 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó una solución de HCl al 20% en 1,4-dioxano (0.15 mL, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego, se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de clorhidrato de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)benzamida (90 mg, 15%, AUC HPLC 96%) como sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 4H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.80 (bs, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 477 $[\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5: 4-(6-(4-(4-tert-butilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)benzamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando N-*t*-butil piperazina. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3) para proporcionar 4-(6-(4-(4-tert-butilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)benzamida (158 mg, 70%, AUC HPLC 96%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.45 (bs, 1H), 3.65 (bs, 1H), 2.82 (bs, 1H), 2.70-2.65 (m, 3H), 1.80 (bs, 3H), 1.54 (s, 9H); MS (ESI) m/z 483 $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

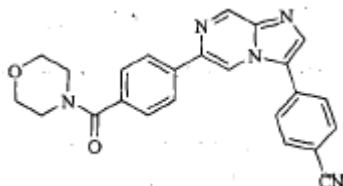
Ejemplo 6: 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)benzonitrilo



A una solución de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-yl)fenil(4-metilpiperazin-1-yl)metanona (200 mg, 0.50 mmol) en tolueno (4 mL) y Etanol (2 ml) bajo atmósfera inerte, se agregó K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (110 mg, 0.75 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se calentó en un horno de microondas a 140°C durante 15 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-

carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (154.7 mg, 73%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.11-8.04 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.63 (bs, 2H), 3.46-3.20 (m, 2H), 2.32 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423 [$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 7: 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

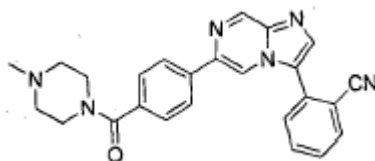


5

A una solución de 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil(morfolino)metanona (200 mg, 0.52 mmol) en una mezcla tolueno (3 mL) y agua (1.5 ml) bajo atmósfera inerte se agregó sucesivamente K_2CO_3 (127 g, 0.92 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (111 mg, 0.52 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se calentó en microondas a 140°C durante 15 min luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente DCM/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 53%, AUC HPLC 95%), sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.88-3.22 (m, 8H); MS (ESI) m/z 410 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

10

Ejemplo 8: 2-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



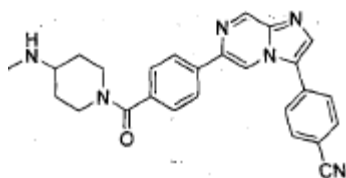
15

A una solución de 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil(4-metilpiperazina-1-il)metanona (400 mg, 0.89 mmol) en una mezcla de tolueno (8 mL) y etanol (4 ml) bajo atmósfera inerte, se agregó K_2CO_3 (247 mg, 1.79 mmol), ácido 2-cianofenilborónico (197 mg, 1.34 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (103 mg, 0.089 mmol). La mezcla resultante se calentó en un horno de microondas a 140°C durante 15 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 2-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (134 mg, 35%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 171.99, 143.89, 141.99, 140.85, 139.26, 137.46, 136.94, 135.46, 135.09, 132.04, 131.99, 131.26, 128.72, 127.97, 125.66, 55.96, 55.53, 46.01, 43.00; MS (ESI) m/z 423 [$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

20

25

Ejemplo 9: 4-(6-(4-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



30

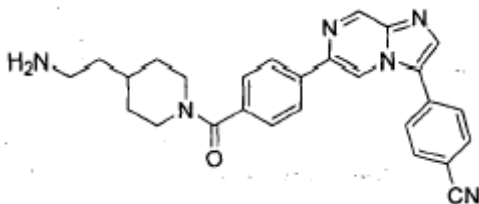
Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (10.0 mL), se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (59 mg, 0.588 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (126 mg, 0.588 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar el derivado protegido boc como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 537 [$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

35

Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il(metil) carbamato de tert-butilo (0.294 mmol) en metanol (3 mL) y dioxano (3 mL), se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo

se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(metilamino) piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (63.3 mg, 50%, AUC HPLC 96%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 172.10, 144.07, 142.39, 141.09, 139.45, 137.02, 136.83, 134.47, 133.68, 129.78, 128.56, 128.03, 119.37, 115.42, 113.53, 57.32, 31.51; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

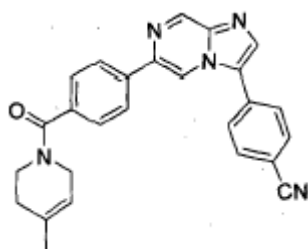
Ejemplo 10: 4-(6-(4-(4-(2-aminoetil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.147 mmol) en DMF (5.0 mL) se agregaron HATU (84 mg, 0.221 mmol), N-metil morfolina (30 mg, 0.294 mmol) y 2-(piperidin-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (67 mg, 0.294 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar el derivado de carbamato como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 551 [C₃₂H₃₄N₆O₃ +H]⁺.

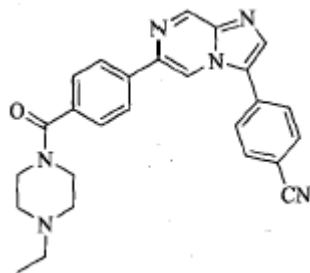
Etapa 2: A una solución de 2-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (0.147 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(2-aminoetil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (15.9 mg, 22%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 3H), 8.01-7.96 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.91 (bs, 1H), 1.89 (bs, 1H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.30-1.27 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.92, 167.39, 144.03, 142.35, 141.11, 139.14, 137.48, 136.83, 134.46, 133.65, 129.74, 128.50, 127.94, 119.39, 115.32, 113.48, 43.46, 38.38, 34.93, 34.58, 33.46, 32.58; MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

Ejemplo 11: 4-(6-(4-(4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.279 mmol) en DMF (0.56 mL) se agregó oxiclورو fosforo (51 μl, 0.558 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 4 h, seguido por la adición de 4-metilpiperidin-4-ol (43 mg, 0.279 mmol) y piridina anhidra (1 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y oxiclورو fosforo (28 μl, 0.307 mmol) se agregó en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante por lo menos 30 min, y se permitió calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (36 mg, 31%, AUC HPLC 93%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 3H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 5.48-5.23 (br s, 1H), 4.17 (bs., 1H), 3.88 (bs., 2H), 3.50 (bs., 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.74 (s., 3H); ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 144.12, 141.20, 140.31, 137.37, 136.99, 136.25, 133.45, 132.49, 128.18, 126.49, 125.66, 118.13, 112.69, 112.38, 23.10; MS (ESI) m/z 420 [C₂₆H₂₁N₅O + H]⁺.

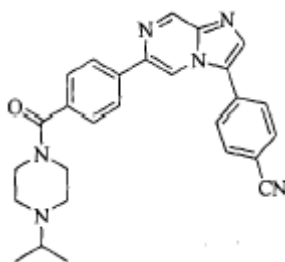
Ejemplo 12: 4-(6-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: (4-etilpiperazin-1-il)(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.51 (bs, 4H), 2.39 (bs, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 461 [C₁₉H₂₀IN₅O]⁺

10 Etapa 2: El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general B con (4-etilpiperazin-1-il)(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona y ácido 4-cianofenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (95 mg, 20%, AUC HPLC 95.7%) como un sólido verde claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d J = 8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 6H), 1.10 (t, J = 5.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

Ejemplo 13: 4-(6-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



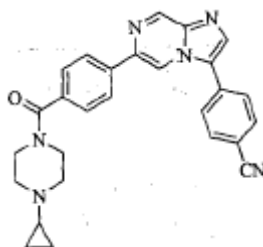
15 Etapa 1: (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.35 (d, J = 8.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 475 [C₂₀H₂₂IN₅O]⁺.

20

Etapa 2: 4-(6-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo se preparó siguiendo el Procedimiento general B con (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona y ácido 4-cianofenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2) para proporcionar 4-(6-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (60 mg, 23%, AUC HPLC >99%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (bs, 4H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.49 (bs, 4H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

25

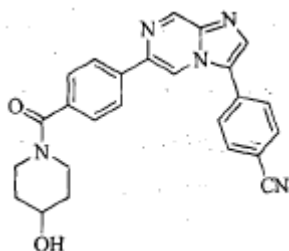
Ejemplo 14: 4-(6-(4-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: (4-ciclopropilpiperazin-1-il)(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil) metanona se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), δ 8.89 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (bs, 4H), 3.53 (bs, 4H), 2.84-2.90 (m, 1H), 1.10 (s, 2H), 0.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 473 [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}+\text{H}$] $^+$.

5 Etapa 2: El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general B con (4-ciclopropilpiperazin-1-il)(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil) metanona y ácido 4-cianofenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3) para proporcionar 4-(6-(4-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (65 mg, 28%, AUC HPLC 96.9%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 1.64-1.67 (m, 1H), 0.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 449 [$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 15: 4-(6-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

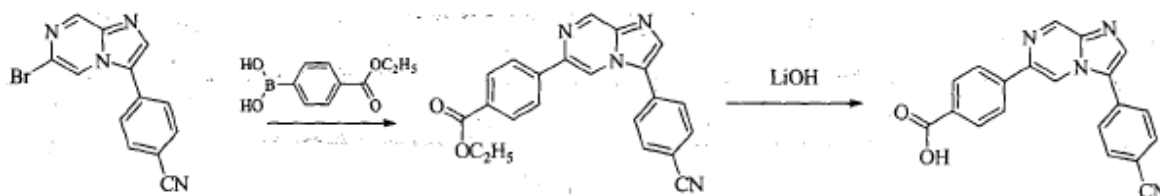


15 Etapa 1: 1-(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ona se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 446 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

20 Etapa 2: 4-(6-(4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo se preparó siguiendo el Procedimiento general B con 1-(4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ona y ácido 4-cianofenilborónico como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3) para proporcionar 4-(6-(4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (20 mg, 24%, AUC HPLC 96.9%) como un sólido blancuzco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-8.09 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (bs, 8H); MS (ESI) m/z 422 [$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

25 Etapa 3: A una solución de 4-(6-(4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (140 mg, 0.34 mmol) en metanol (5 mL) se agregó borohidruro de sodio (19 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (65 mg, 50%, AUC HPLC >99%) como sólido gris. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.03-8.09 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.22 (bs, 8H); MS (ESI) m/z 424 [$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Intermedio 11: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo



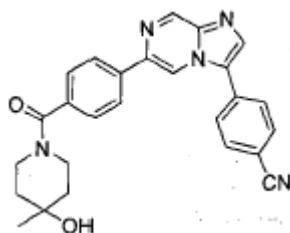
Intermedio 11

35 Etapa 1: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (5.00 g, 16.7 mmol) en DMF (100 mL), se agregaron ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (4.90 g, 25.2 mmol), Na_2CO_3 (4.40 g, 41.5 mmol), agua (5.0 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (386 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h bajo atmósfera de argón luego, se diluyó con agua. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (2.80 g, 46%) como sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

δ 9.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.08-8.02 (m, 6H), 4.38-4.33 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 369 [C₂₂H₁₆N₄O₂+H]⁺

5 Etapa 2: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoato de etilo (2.80 g, 7.61 mmol) en THF/CH₃OH/H₂O (50/20/20 mL) se agregó LiOH·H₂O (1.25 g, 30.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró a un volumen más pequeño. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó hasta pH 2. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (2.00 g, 80%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.30 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 8.06-8.02 (m, 6H); MS (ESI) m/z 341 [C₂₀H₁₂N₄O₂+H]⁺.

Ejemplo 16: 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

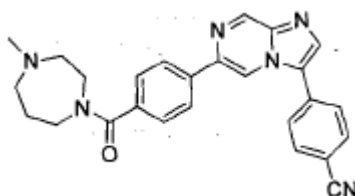


10

A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 μ l, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-ol (89 mg, 0.587 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (73 mg, 57%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.51-3.38 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.32 (s, 3H); ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 169.70, 144.12, 141.20, 140.29, 137.33, 136.86, 136.24, 133.45, 132.47, 128.19, 127.70, 126.54, 125.68, 118.13, 112.70, 112.39, 68.13, 30.41; MS (ESI) m/z 438 [C₂₆H₂₃KN₅O₂ +H]⁺.

20

Ejemplo 17: 4-(6-(4-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

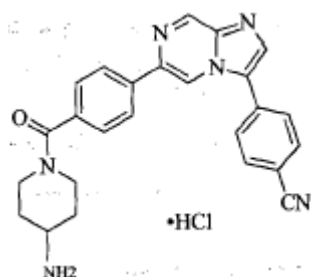


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y 1-metil-homopiperazina como materiales de partida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc 3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (11 mg, 17%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11-8.01 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.29 (d, J = 26.0 Hz, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

30

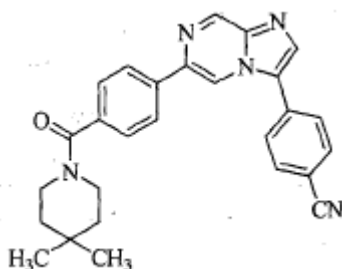
Ejemplo 18: clorhidrato de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilarbamato de tert-butilo se preparó siguiendo el Procedimiento general A y el producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.45 (bs, 9H); MS (ESI) m/z 523 [$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$] $^+$.

10 Etapa 2: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilarbamato de tert-butilo (100 mg, 0.90 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (5 mL), y solución de HCl al 20% en 1,4-dioxan (0.15 mL, 0.82 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (52 mg, 59%, AUC HPLC 98.0%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 3H), 8.07-8.04 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 458 [$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$.

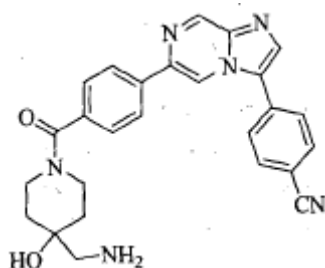
Ejemplo 19: 4-(6-(4-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



15

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A con 4,4-dimetilpiperidina como material de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, 100-200 eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4,4-dimetilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (35 mg, 14%, AUC HPLC 95%) como un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 5H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 1.49 (bs, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.01 (s, 6H); MS (ESI) m/z 436 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 20: 4-(6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



25 Etapa 1: A una solución de t-butil-4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2.0 g, 8.69 mmol) en THF, se agregaron DMAP (110 mg, 0.86 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1.5 g, 10.43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 6 h luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en cambio con HCl 1N (2 x 10 mL) y solución salina luego, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente n-Hexano/EtOAc 70:30) para proporcionar 4-hidroxi-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.00 g, 84%) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

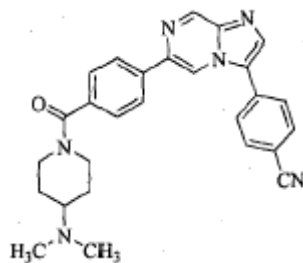
δ 6.90 (bs, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.41 (bs, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 1.57 (bs, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z 327 [C₁₃H₂₁F₃N₂O₄+H]⁺.

5 Etapa 2: Una solución de 4-hidroxi-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 8.69 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y 30% de solución HCl en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)acetamida (400 mg, 90%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.08 (bs, 1H), 3.37 (bs, 2H), 3.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H); MS (ESI) m/z 227 [C₈H₁₄ClF₃N₂O₂ +H]⁺.

10 Etapa 3: A una solución de ácido 4-(3-(4-hidroxifenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)benzoico (300 mg, 0.88 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron N-metilmorfolina (270 mg, 3.57 mmol), HATU (503 mg, 1.32 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)acetamida (350 mg, 3.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente y se detuvo al agregar agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) para proporcionar N-((1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (70 mg, 20%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09-8.03 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.28 (bs, 1H), 3.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.52-1.40 (m, 4H); MS (ESI) m/z 549 [C₂₈H₂₃F₃N₆O₃ +H]⁺.

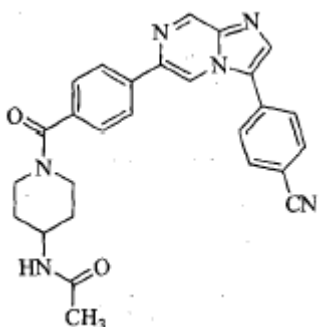
20 Etapa 4: A una solución de N-((1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg, 0.17 mmol) en metanol (5 mL) se agregó K₂CO₃ (97 mg, 0.44 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo (50 mg, 40%, AUC HPLC 96.7%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 3H), 8.02-7.96 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (bs, 1H), 3.65-3.49 (bs, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H); MS (ESI) m/z 453 [C₂₆H₂₄N₆O₂+H]⁺.

Ejemplo 21: 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo



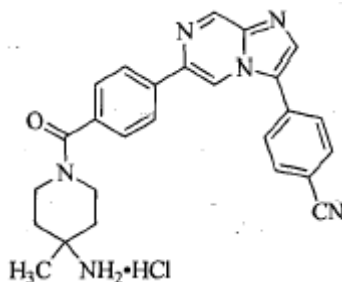
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y NN-dimetil-4-aminopiperidina como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 96:4) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo (65 mg, 22%, AUC HPLC 96%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.04-8.09 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.55 (bs, 4H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.85 (t, 6H), 2.25 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

Ejemplo 22: N(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y 4-N-acetamido-piperidina como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 93:7) para proporcionar N(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida (80 mg, 29%, AUC HPLC 96%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (bs, 1H), 2.51 (bs, 2H), 4.59 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 465 [C₂₇H₂₄N₆O₂+H]⁺.

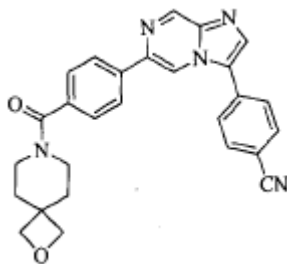
Ejemplo 23: sal de clorhidrato de 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



10 Etapa 1: 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09-8.03 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (bs, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.21 (bs, 3H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 13H); MS (ESI) m/z 537 [C₃₁H₃₂N₆O₃+H]⁺.

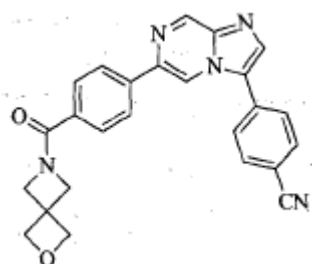
15 Etapa 2: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (150 mg, 0.27 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (5 mL) y solución de HCl al 20% en 1,4-dioxano (0.15 mL, 0.82 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar sal de clorhidrato de 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (76 mg, 60%, AUC HPLC 97%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.09-8.04 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.39-3.29 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.39 (bs, 3H); MS (ESI) m/z 473 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

Ejemplo 24: 4-(6-(4-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



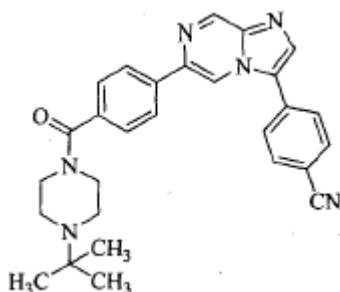
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (58 mg, 25%, AUC HPLC 96%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09-8.03 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.33 (bs, 4H), 3.53 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H); MS (ESI) m/z 450 [C₂₇H₂₃KN₅O₂+H]⁺.

Ejemplo 25: 4-(6-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



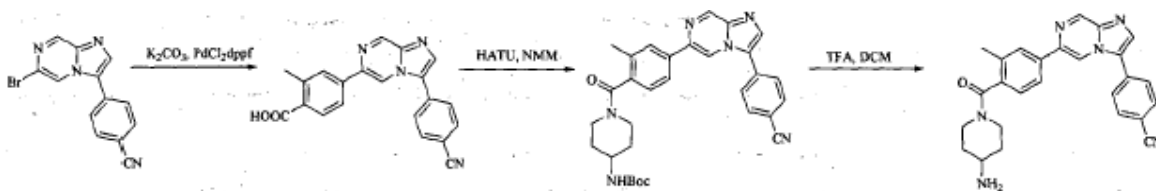
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo (40 mg, 33%, AUC HPLC 96%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01-8.10 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.70 (bs, 4H), 4.50 (bs, 2H), 4.20 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 422 [$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 26: 4-(6-(4-(4-tert-butilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico y N-t-butil piperazina como materiales de partida. El producto crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-tert-butilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo (137 mg, 27%, AUC HPLC 98%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.13-8.03 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.59 (bs, 2H), 2.49-2.43 (m, 6H), 1.02 (s, 9H); MS (ESI) m/z 465 [$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 27: 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo



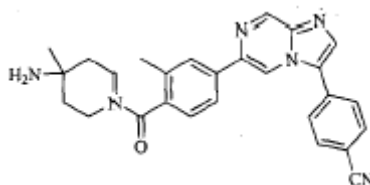
20 Etapa 1: A una solución de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina (5.00 g, 15.4 mmol) en DMF (60 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó Na_2CO_3 (4.08 g, 38.6 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (2.66 g, 16.9 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (356 mg, 0.31 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 48 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente hexano/ EtOAc 3:2) para proporcionar el 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo crudo (1.51 g, 33%) como un sólido rosado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (q, J = 7.8 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 301 [$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_4+\text{H}$] $^+$.

25 Etapa 2: Se agregaron en forma secuencial ácido 4-boro-2-metilbenzoico (100 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73.1 mg, 0.01 mmol) a una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocarbonitrilo (150 mg, 0.50 mmol) en DMF a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoico (105 mg, 83%) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.87 (bs, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 5H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z 355 [$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Etapa 3: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoico (50 mg, 0.14 mmol) en DMF (3 mL), se agregaron HATU (80 mg, 0.21 mmol), N-metil morfolina (57 mg, 0.56 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (56 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (63 mg, 83%) como polvo blancuzco. MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

Etapa 4: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (38 mg, 94%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 6H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.43 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.97 (bs, 3H), 2.38 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.71 - 1.42 (m, 2H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 171.84, 163.22, 163.88, 162.53, 143.96, 142.33, 141.26, 138.66, 137.22, 136.79, 134.45, 133.65, 129.74, 127.91, 127.57, 127.21, 125.59, 119.72, 119.38, 115.20, 113.47, 46.00, 40.81, 31.85, 31.36, 30.84, 19.05; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

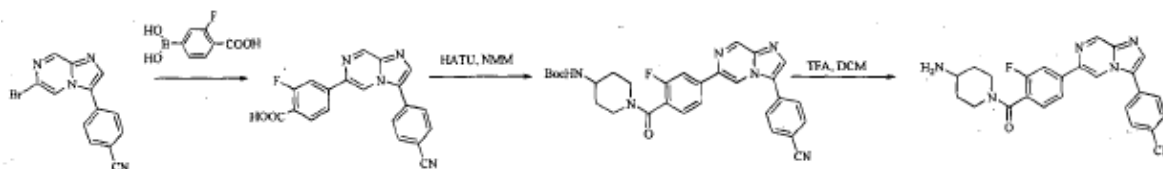
Ejemplo 28: 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoico (55 mg, 0.15 mmol) en DMF (3 mL), se agregaron HATU (86 mg, 0.30 mmol), N-metil morfolina (31 mg, 0.30 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (65 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo, 7 (36 mg, 83%) como un polvo blancuzco. MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

Etapa 2: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metilbenzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (37 mg, 54%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-7.86 (m, 6H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37-3.90 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 1H), 3.61-3.32 (m, 1H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 1.93-1.64 (m, 2H), 1.61 (bs, 2H), 1.36 (s, 3H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 170.32, 142.54, 140.94, 139.92, 137.19, 136.04, 135.36, 134.88, 132.27, 128.43, 126.51, 124.11, 117.95, 113.77, 112.07, 37.45, 36.95, 36.30, 17.72; MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

Ejemplo 29: 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

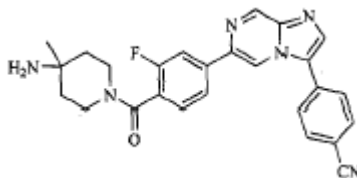


Etapa 1: Se agregaron en forma secuencial ácido 4-boro-2-Fluorobenzoico (102 mg, 0.55 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (73.1 mg, 0.01 mmol) a una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 0.50 mmol) en DMF bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido -(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoico crudo (161 mg, 67%) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 359 [C₂₀H₁₁FN₄O₂+H]⁺.

Etapa 2: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoico (60 mg, 0.17 mmol) en DMF (3 mL), se agregaron en forma sucesiva HATU (95 mg, 0.25 mmol), N-metilmorfolina (67 mg, 0.67 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (67 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-4-ilcarbamato (70 mg, 76%) como un polvo blancuzco. MS (ESI) m/z 441 [C₂₅H₂₁FN₆O+H]⁺.

Etapa 3: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 0.13 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (39 mg, 53%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, J=1.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 6H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J= 12.6 Hz, 1H), 3.39-3.18 (m, 2H), 2.98 (t, J= 11.7 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.1Hz, 1H), 1.97 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.97-1.45 (m, 2H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 170.23, 166.98, 161.24, 158.80, 144.16, 142.48, 141.84, 139.82, 136.98, 134.49, 133.61, 130.45, 129.86, 128.20, 125.04, 124.85, 124.06, 124.03, 119.40, 115.980, 115.24, 115.01, 113.61, 46.78, 41.45, 32.61, 31.88; MS (ESI) m/z 441 [C₂₅H₂₁FN₆O+H]⁺.

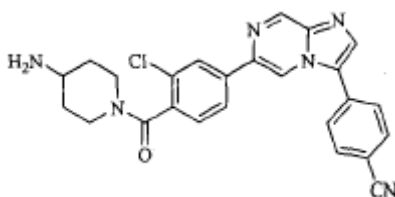
Ejemplo 30: 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoico (90 mg, 0.25 mmol) en DMF (3 mL), se agregó sucesivamente HATU (95 mg, 0.25 mmol), N-metilmorfolina (55 mg, 0.50 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte durante 18 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como polvo blancuzco. MS (ESI) m/z.455 [C₂₆H₂₃FN₆O+H]⁺.

Etapa 2: Una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (42 mg, 37% durante 2 etapas, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 6H), 7.50 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J= 14.1 Hz, 1H), 3.60 (d, J= 14.5 Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.05-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 3H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 165.53, 159.80, 157.35, 142.70, -140.99, 140.55, 140.47, 138.36, 138.33, 135.50, 133.03, 132.13, 129.03, 128.40, 126.75, 123.36, 123.18, 122.60, 117.94, 114.54, 113.81, 113.57, 11.16, 52.22, 42.86, 37.46, 35.17, 34.42, 20.74; MS (ESI) m/z 455 [C₂₆H₂₃FN₆O + H]⁺.

Ejemplo 31: 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-3-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



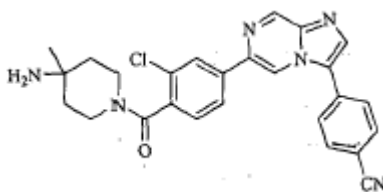
Etapa 1: Se agregaron en forma secuencial ácido 4-boro-2-clorobenzoico (110 mg, 0.55 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (73.1 mg, 0.01 mmol) a una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 0.50 mmol) en DMF bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-clorobenzoico (127 mg, 68%) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 375 [C₂₀H₁₁ClN₄O₂ + H]⁺.

5 Etapa 2: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-clorobenzoico (53 mg, 0.14 mmol) en DMF (3 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó HATU (80 mg, 0.21 mmol), N-metil morfolina (57 mg, 0.56 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (56 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-clorobenzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 89%) como polvo blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.35 (m, J = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.44 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 3H), 2.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 457 [C₂₃H₂₁ClN₆O + H]⁺.

15 Etapa 3: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 0.13 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron TFA (5 mL) y la mezcla resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo (15 mg, 26%, AUC HPLC 97%) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.98 (m, J = 7.6 Hz, 4H), 7.45 (m, J = 9.7 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.98 (m, J = 6.5 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.70-1.45 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 167.27, 167.15, 142.72, 140.99, 139.16, 139.04, 138.33, 135.51, 135.34, 135.21, 133.03, 132.15, 130.59, 130.50, 128.42, 127.91, 127.49, 127.44, 126.75, 125.32, 125.27, 114.50, 112.14, 45.44, 44.87, 39.84, 39.03, 31.72, 31.13, 30.85; MS (ESI) m/z 457 [C₂₃H₂₁ClN₆O + H]⁺.

Ejemplo 32: 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo



25

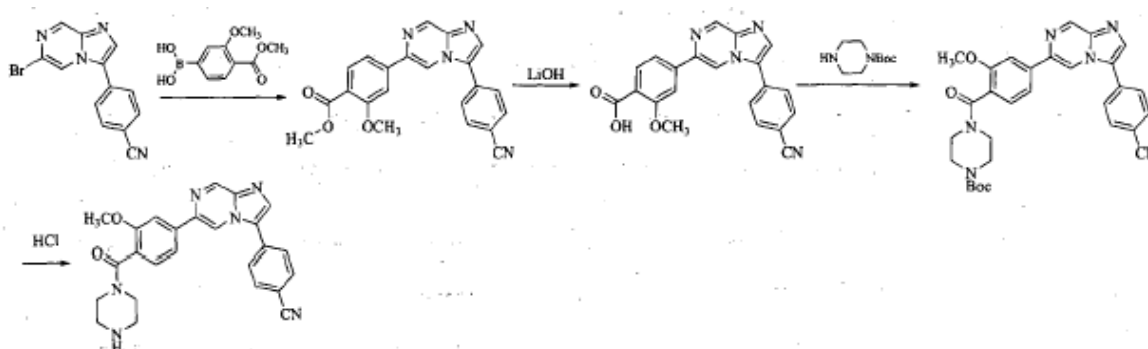
Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-clorobenzoico (75 mg, 0.20 mmol) en DMF (2 mL), se agregaron en forma sucesiva HATU (114 mg, 0.30 mmol), N-metil morfolina (61 mg, 0.40 mmol) y 4-metilclorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (86 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 1-(2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como un polvo blancuzco. MS (ESI) m/z 471 [C₂₆H₂₃ClN₆O + H]⁺.

30

Etapa 2: Una solución de 1-(2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-3-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo (11 mg, 13% durante 2 etapas, AUC HPLC 99%), sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-7.88 (m, 2H), 7.98 (m, J = 5.7 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.00 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 1.93-1.51 (m, 4H), 1.37 (d, J = 4.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 170.32, 142.54, 140.94, 139.92, 137.19, 136.04, 135.36, 134.88, 132.27, 128.43, 126.51, 124.11, 117.95, 113.77, 112.07, 43.01, 37.45, 36.95, 36.3, 17.72; MS (ESI) m/z 471 [C₂₆H₂₃ClN₆O + H]⁺.

40

Ejemplo 33: 4-(6-(3-metoxi-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoniitrilo



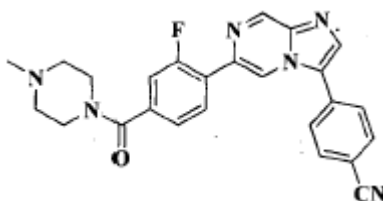
5 Etapa 1: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (2.00 g, 6.91 mmol) en 1,4-dioxano, se agregaron ácido 3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1.76 g, 8.7 mmol), una solución acuosa de Na₂CO₃ (1.46 g, 13.8 mmol) en agua y Pd(PPh₃)₄ (498 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 90°C bajo atmósfera de argón y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el residuo se purificó el compuesto mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoato de metilo (1.20 g, 44%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.87 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); MS (ESI), m/z 385 [C₂₂H₁₆N₄O₃ +H]⁺.

10 Etapa 2: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoato de metilo (1.20 g, 3.20 mmol) en THF/CH₃OH (40/10 mL) se agregó una solución de LiOH (440 mg, 9.7 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró en vacío. El residuo primero se diluyó con agua (10 mL) y luego se acidificó hasta pH 3 utilizando una solución acuosa de HCl 2N. El amarillo precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con agua luego se secó bajo vacío para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoico (800 mg, 80%) como sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); MS (ESI), m/z 371 [C₂₁H₁₄N₄O₃+H]⁺.

20 Etapa 3: A una solución agitada de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoico (300 mg, 0.81 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron N-metilmorfolina (250 mg, 2.43 mmol), HATU (465 mg, 1.22 mmol) y piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (230 mg, 1.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente, y se diluyó con agua seguido por una extracción con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3) para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 30%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 539 [C₃₀H₃₀N₆O₄+H]⁺.

30 Etapa 4: Una solución de 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y 30% de solución HCl en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente 10% de CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) para proporcionar 4-(6-(3-metoxi-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (25 mg, 30%, AUC HPLC 88%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 8.02-7.96 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.14 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 439 [C₂₅H₂₂N₆O₂ + H]⁺.

Ejemplo 34: 4-(6-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

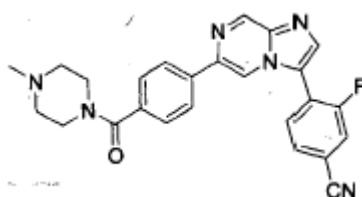


Etapa 1: A una solución de 4-(6-bromoimidazo [1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 0.167 mmol) en una mezcla de DMF (2 mL) y agua (1,3 mL), se agregó Na₂CO₃ (35 mg, 0.334 mmol), ácido 4-boro-3-fluorobenzoico (33 mg, 0.183

mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 0.5 h y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-fluorobenzoico (25.0 mg, 42.3%, AUC HPLC 99%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 5H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 359 $[\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$.

Etapa 2: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-fluorobenzoico (30 mg, 0.083 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (2 mL) y DMF (1, 3 mL) se agregó en forma secuencial DIPEA (60 μL , 0.351 mmol), HOBt (23 mg, 0.175 mmol), EDCI \cdot HCl (33 mg, 0.175 mmol) y N-metil piperazina (14 μL , 0.125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, y luego los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-(6-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocnitrilo (16 mg, 45%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1 H), 9.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.15-8.03 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 441 $(\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O} + \text{H})^+$.

Ejemplo 35: 3-fluoro-4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocnitrilo



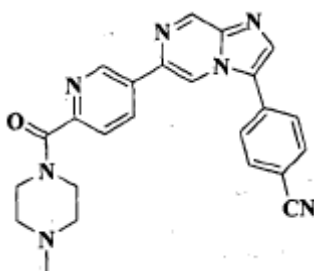
15

A una solución de 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil(4-metilpiperazina-1-il)metanona (200 mg, 0.45 mmol) en una mezcla de tolueno (4 mL) y etanol (2 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó K_2CO_3 (124 mg, 0.89 mmol), ácido 4-ciano-2-fluorofenilborónico (88 mg, 0.54 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 0.045 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 3-fluoro-4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocnitrilo (18.1 mg, 9%, AUC HPLC 96%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.53 (bs, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 171.97, 160.63, 143.81, 142.39, 140.94, 139.19, 138.00, 136.99, 133.17, 130.43, 128.75, 127.91, 122.44, 122.00, 121.61, 118.25, 116.42, 115.57, 55.98, 55.58, 46.01; MS (ESI) m/z 441 $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O} + \text{H}]^+$.

20

25

Ejemplo 36: 4-(6-(6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocnitrilo



Etapa: 1 A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzocnitrilo (140 mg, 0.468 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (246 mg, 0.936 mmol) en una mezcla de DMF/ H_2O (6:1, 3.5 mL) se agregó Na_2CO_3 (148 mg, 1.40 mmol). La suspensión se agitó vigorosamente mientras que se desgasificaba con N_2 durante 5 min antes de agregar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg, 0.046 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h y luego, se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)picolinato de metilo (120 mg, 72%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 4H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI) m/z 356 $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$.

30

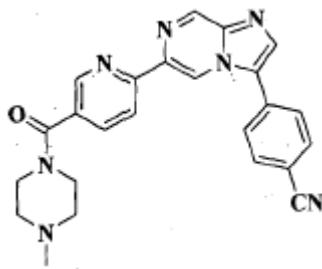
35

Etapa: 2 Una solución de 5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)picolinato de metilo (60 mg, 0.169 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5N (135 μL , 0.676 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó ácido clorhídrico 5N (319 μL) a la solución de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró bajo presión reducida. A una solución de el ácido crudo (50 mg, 0.146 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó en forma secuencial N-metil piperizina (41 μL , 0.366 mmol), HBTU

40

(139 mg, 0.366 mmol), HOBt (38 mg, 0.278 mmol) y DIPEA (127 mL, 0.733 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 12 h, luego se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-(6-(6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)imidazo[3,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (3.5 mg, 56%, AUC HPLC 96%), sólido marrón claro. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 424 [C₂₄H₂₁N₇O+H]⁺.

Ejemplo 37: 4-(6-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



10

Etapa 1: Una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 0.167 mmol), 6-bromonicotinato de etilo (39 mg, 0.167 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0.016 mmol), y hexametilditín (35 μL, 0.167 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se calentó a 100°C durante 3 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 6-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)nicotinato de metilo (29.6 mg, 48%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 370 [C₂₁H₁₅N₅O₂+H]⁺.

15

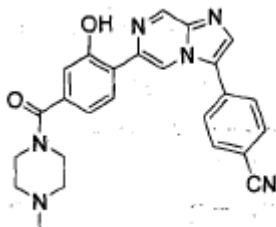
Etapa 2: Una solución de 6-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)nicotinato de metilo (20 mg, 0.054 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5N (43 μL, 0.216 mmol) en etanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó ácido clorhídrico 5N (101 μL) a la solución de reacción a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

A una solución del ácido anterior (15 mg, 0.043 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó en forma secuencial N-metilpiperazina (12 μL, 0.109 mmol), HBTU (42 mg, 0.109 mmol), HOBt (12 mg, 0.083 mmol) y DIPEA (13 μL, 0.073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 12 h, luego se diluyó con agua (1 mL) y se extrajo con EtOAc (3x5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-(6-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (12 mg, 66%, AUC HPLC 93.6%) como un sólido marrón claro. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05-7.98 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 424 [C₂₄H₂₁N₇O+H]⁺.

30

Ejemplo 38: 4-(6-(2-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 3-metoxi-4-bromobenzoico (500 mg, 2.16 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.44 g, 4.32 mmol) seguido por adición de HATU (1.23 g, 3.24 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-metilpiperazina (0.24 g, 2.38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 350 mg (83%) of (4-bromo-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (AUC LC-MS 83%) como un sólido marrón.

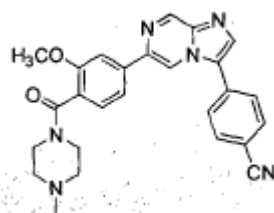
35

Etapa 2: A una solución de (4-bromo-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (350 mg,) 1,4-dioxano (10 mL), se agregaron bis(pinacolato)diboro (0.30 g, 1.19 mmol), KOAc (330 mg, 3.36 mmol), PdCl₂dppf (24 mg, 0.03 mmol) y dppf (18 mg, 0.033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 350 mg de (3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (232 mg), (3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (350 mg), K₃PO₄ (412 mg, 1.94 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0.048 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo atmósfera de argón, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó en cambio con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro se filtró y se concentró bajo reducción. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para que el 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil) imidazo [1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo gíve (80 mg, 30%, AUC HPLC 99.3%) como un sólido blancuzco; m.p. 311-318°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.27 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.14-7.12 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.84 (bs, 2 H), 3.54 (bs, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 2.36 (bs, 2 H), 2.34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 453.32 [C₂₆H₂₄N₆O₂+H]⁺.

Etapa 4: Una solución de 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (150 mg) en DCM anhidro (5 mL) se trató con BBr₃ a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la terminación de la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(2-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 34%, AUC HPLC 97%) como un sólido blancuzco; m.p. 237-241°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 12:0 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 4 H), 6.95 (s, 2 H), 3.59 (bs, 2 H), 3.34 (bs, 2 H), 2.49 (bs, 2 H), 2.27 (bs, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 439.2 [C₂₅H₂₂N₆O₂+H]⁺.

Ejemplo 39: 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

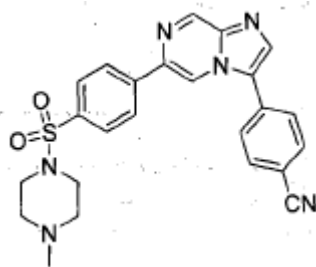


Etapa: 1 A una solución de ácido 4-bromo-2-metoxi benzoico (1 g, 4.34 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NMM (0.876 mL, 8.68 mmol) seguido por HATU (2.08 g, 6.51 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (0.478 mg, 4.78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, Éter de petróleo/EtOAc 100:0 a 50:50) para proporcionar (4-bromo- 2-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.1 g, 81%) of como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.6-2.9 (m, 8H), 2.83 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 315.10 [C₁₃H₁₇BrN₂O₂+2]⁺.

Etapa 2: Una mezcla de (4-bromo-2-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.1 g, 3.52 mmol), Bis(pinacolato) diboro (1.07 g, 4.23 mmol), KOAc (1.03 g, 10.56 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregó PdCl₂dppf (75 mg, 0.1 mmol), dppf (56 mg, 0.1 mmol) y de nuevo se desgasifica con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 800 mg de (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un líquido marrón oscuro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

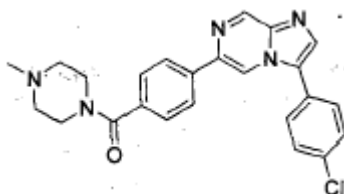
Etapa 3: A una mezcla de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (678 mg, 1.88 mmol), 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (400 mg, 1.34 mmol), K₃PO₄ (568.1 mg, 2.68 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (5 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (180 mg, 30%, AUC HPLC 96.7%) como un sólido marrón pálido; m.p. 188-192°C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.19 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.00-7.94 (m, 4 H), 7.78 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.80 (bs, 2 H), 3.34 (bs, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 2.45 (bs, 1 H), 2.38 (bs, 1 H), 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 453.30 [C₂₆H₂₄N₆O₂+H]⁺.

Ejemplo 40: 4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



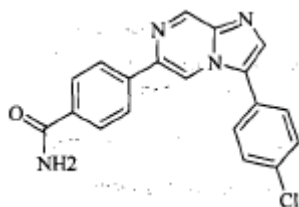
5 Se agregaron en forma secuencial 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfonil)piperazina (240 mg, 0.656 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.025 mmol) a una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 0.5 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/ H_2O (10:1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3X50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CHCl_3/MeOH$ 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 36%, AUC HPLC 99.1%) como un sólido blancuzco; m.p. 220-228°C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.30 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92-7.85 (m, 4 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.08 (bs, 4 H), 2.50-2.48 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 459.27 [$C_{24}H_{22}N_6O_2S+H$] $^+$.

Ejemplo 41: (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



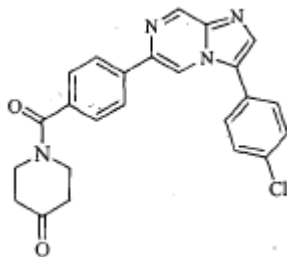
15 A una solución de (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (150 mg, 0.34 mmol) en una mezcla de tolueno (4 mL) y etanol (2 ml) bajo atmósfera inerte, se agregó K_2CO_3 (93 mg, 0.67 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (79 mg, 0.50 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0.034 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5 a 90:10) para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (128.4 mg, 66%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (bs, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.50-2.33 (m, 7H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.78, 143.84, 140.70, 139.63, 137.76, 136.14, 135.34, 135.33, 129.98, 129.36, 127.84, 126.45, 126.41, 126.24, 112.54, 55.27, 54.79, 46.03; MS (ESI) m/z 432 [$C_{24}H_{22}ClN_5O + H$] $^+$.

25 Ejemplo 42: 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida



30 A una solución de 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina (200 mg, 0.65 mmol) en una mezcla de tolueno (3 mL) y EtOH (1.5 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó de forma consecutiva K_2CO_3 (180 mg, 1.30 mmol), ácido 4-carbamoilfenilborónico (117 mg, 0.71 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0.06 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc 3:2) para proporcionar 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzamida (31 mg, 83%, AUC HPLC 97%) como sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 167.43, 142.93, 140.29, 138.83, 187.92, 135.55, 133.99, 133.30, 129.74, 129.38, 127.87, 126.43, 126.21, 126.01, 114.30; MS (ESI) m/z 390 [$C_{19}H_{13}ClN_4O + H$] $^+$.

Ejemplo 43: 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ona

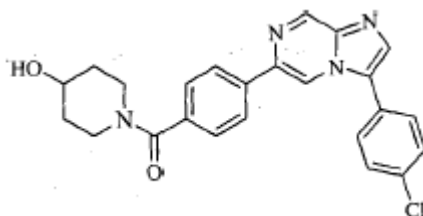


5 Etapa 1: A una solución de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina (3.00 g, 9.26 mmol) en DMF (20 mL), se agregó Na_2CO_3 (2.46 g, 23.2 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (1.60 g, 10.2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (214 mg, 0.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 h bajo atmósfera inerte y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente Hex/EtOAc 3:2) para proporcionar 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina (930 mg, 32%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (q, J = 12.3 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 308 [$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_4+\text{H}$] $^+$.

10 Etapa 2: A una solución de 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazina (2.78 g, 9.03 mmol) en una mezcla de DMF (24 mL) y agua (4.8 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó K_2CO_3 (2.50 g, 18.1 mmol), ácido 4-borobenzoico (1.65 mg, 9.94 mmol) y PdCl_2dppf (1.32 g, 1.81 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 30 min luego, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) para proporcionar ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico 5 (326 mg, 11%) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.02 (bs, 1H), 9.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.05, 142.99, 140.33, 140.30, 137.64, 135.62, 133.35, 130.56, 129.81, 129.66, 129.40, 126.42, 126.31, 114.72; MS (ESI) m/z 350 [$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

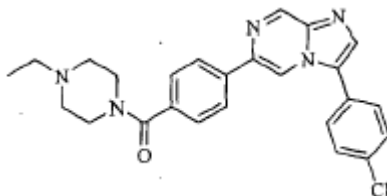
20 Etapa 3: A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (45 mg, 0.13 mmol) en DMF (5 mL), se agregaron en forma secuencial HATU (73 mg, 0.19 mmol), N-metil morfolina (52 mg, 0.51 mmol) y piperidin-4-ona (45 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.01%) para proporcionar 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ona (41 mg, 75%, AUC HPLC 99%) como sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.74 - 8.79 (m, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12-3.61 (m, 3H), 3.45 (bs, 1H), 2.70-2.36 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 208.88, 172.48, 171.94, 164.41, 143.52, 143.47, 141.05, 140.96, 139.31, 138.96, 137.41, 137.35, 136.89, 136.40, 135.00, 134.92, 130.90, 128.70, 128.53, 127.89, 127.84, 127.22, 115.16, 115.09, 99.62, 96.49, 46.52, 40.93, 36.99, 36.14; MS (ESI) m/z 431 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

30 Ejemplo 44: (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



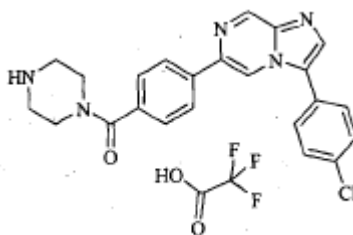
35 A una solución de 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ona (22 mg, 0.05 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NaBH_4 (5 mg, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo al agregar agua (10 mL) en forma de gotas, y la solución acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0.01\%$ de HCOOH) para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (10 mg, 45%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (bs, 1H), 3.91 (m, J = 4.0 Hz, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.46-3.19 (m, 2H), 2.04-1.74 (m, 2H), 1.67-1.39 (m, 2H); ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 172.00, 143.69, 141.66, 140.95, 139.15, 137.42, 136.35, 135.43, 130.89, 128.56, 128.46, 127.44, 115.12, 67.64, 46.48, 40.87, 35.45, 34.75; MS (ESI) m/z 433 [$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 45: (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona



5 A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.14 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, se agregó cloruro de oxalilo (36 mg, 0.29 mmol) y la mezcla obtenida de esta manera se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío reducido y al residuo, se agregó DMF (5 mL), 1-etilpiperazina (92 mg, 0.23 mmol) y una solución de KOH (0.10 ml, 13 M en THF). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona (28 mg, 44%, AUC HPLC 99%) como sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (bs, 4H), 3.10 -2.79 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171.92, 143.84, 141.82, 140.56, 139.58, 136.24, 136.22, 135.84, 130.88, 130.81, 128.89; 128.46, 127.86, 127.49, 115.11, 53.17, 52.79, 10.67; MS (ESI) m/z 446 [C₂₅H₂₄ClN₅O + H]⁺.

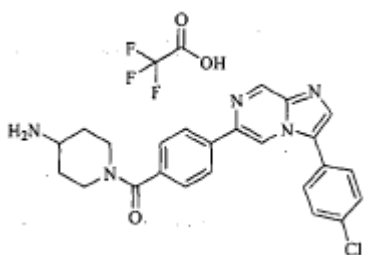
15 Ejemplo 46: sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona



20 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.14 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (82 mg, 0.22 mmol), N-metil morfolina (29 mg, 0.29 mmol) y tert-butil piperazina- 1-carboxilato (54 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperazina- 1-carboxilato de tert-butil (23 mg, 31%, AUC HPLC 100%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84-3.60 (bs, 2H), 3.60-3.28 (bs, 6H), 1.46 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.97, 162.65, 154.55, 143.07, 140.40, 139.28, 137.46, 136.05, 135.90, 133.08, 129.61, 127.89, 126.69, 125.36, 112.64; 80.47, 28.36; MS (ESI) m/z 518 [C₂₈H₂₈ClN₅O₃ + H]⁺.

30 Etapa 2: Una solución de 4-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (66 mg, 0.65 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(piperazin- 1-il)metanona como una sal de TFA (24 mg, 69%, AUC HPLC 98%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 5H), 3.20 (s, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.01, 142.99, 140.34, 138.97, 138.12, 136.21, 134.45, 132.67, 130.23, 129.65, 127.99, 126.99, 126.88, 125.02, 112.75, 43.42, 29.69; MS (ESI) m/z 418 [C₂₃H₂₀ClN₅O + H]⁺.

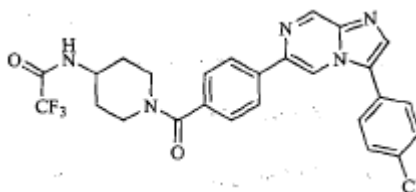
35 Ejemplo 47: sal de 2,2,2-trifluoroacetato de (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona



5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico (70 mg, 0.20 mmol) en DMF (5 mL), se agregó sucesivamente HATU (114 mg, 0.30 mmol), N-metil morfolina (41 mg, 0.40 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de tertbutilo (80 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C 18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de ácido HCOOH) para proporcionar 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (47 mg, 44%, AUC HPLC 98%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 7.56 (d, J= 1.2 Hz, 4H), 7.47 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 4.58 (d, J= 7.1 Hz, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.21- 2.83 (m, 2H), 1.97 (bs, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.72, 162.92, 155.09, 143.03, 140.39, 139.36, 137.27, 136.51, 135.80, 133.20, 130.09, 129.59, 127.64, 126.66, 126.60, 125.44, 112.64, 79.67, 47.92, 46.55, 41.22, 33.10, 32.15, 28.39; MS (ESI) m/z 532 [C₂₉H₃₀ClN₅O₃ + H]⁺.

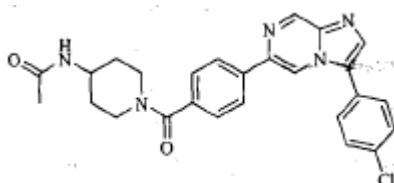
15 Etapa 2: Una solución de 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (40 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona como una sal de TFA (54 mg, >99%, AUC HPLC 96%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (bs, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.45 (m, J = 3.4 Hz, 1H), 3.30-2.85 (m, 2H), 2.28-1.91 (m, 2H), 1.62 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 172.04, 143.03, 141.45, 140.50; 139.00, 137.041, 136.68; 133.66, 131.50, 131.04, 130.94, 130.58, 128.76, 128.60, 128.02, 126.78, 117.47, 115.32, 114.65, 47.09, 41.61, 32.74, 31.48, 30.76; MS (ESI) m/z 432 [C₂₃H₂₀ClN₅O + H]⁺.

Ejemplo 48: N-(1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



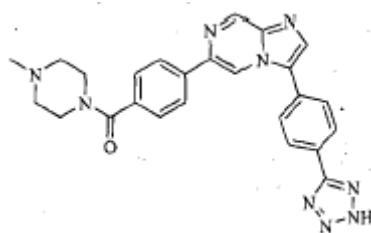
25 A una solución de (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona (16 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron piridina (0.05 mL) y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0-01% de HCOOH) para proporcionar N(1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (13 mg, 63%, AUC HPLC 99%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (bs, 1H), 4.05 (m, J = 5.7 Hz, 1H), 3.80 (bs, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.00 (bs, 1H), 1.88 (bs, 1H), 1.58 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 170.63, 157.09, 156.35, 142.41, 140.45, 139.30, 137.92, 135.67, 134.86, 134.86, 134.38, 129.44, 127.09, 126.46, 126.11, 120.32, 117.47, 114.62, 113.69, 111.77, 46.44, 40.91, 31.11, 30.32; MS (ESI) m/z 528 [C₂₆H₂₁ClF₃N₅O + H]⁺.

35 Ejemplo 49: N-(1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-acetamida



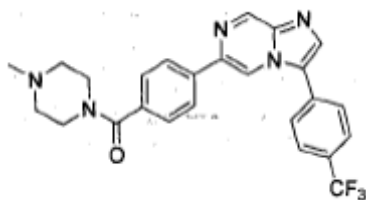
A una solución de (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona (16 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 mL), se agregaron en forma sucesiva piridina (0.05 mL) y anhídrido acético (0.3 mL, 3.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C 18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-acetamida (11 mg, 61%, AUC HPLC >99%) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.24 (bs, 1H), 3.07 (bs, 1H), 2.03-1.81 (m, 5H), 1.32-1.60 (m, 2H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 172.61, 172.03, 143.83, 141.86, 140.75, 139.39, 137.21, 136.27, 135.79, 130.87, 128.49, 127.87, 127.54, 115.10, 42.30, 42.30, 33.22, 32.31, 22.66; MS (ESI) m/z 474 [C₂₆H₂₄ClN₅O₂+H]⁺.

Ejemplo 50: (4-(3-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



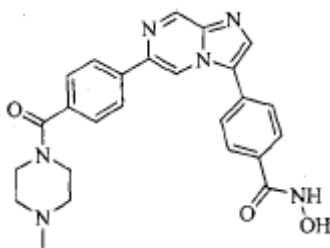
A una solución de 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilometanona (100 mg, 0.16 mmol) en DMF (3 mL), se agregó NH₄Cl (30 mg, 0.56 mmol) y NaN₃ (30 mg, 0.46 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar (4-(3-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (25 mg, 33%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.84 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 172.09, 165.22, 160.86, 143.88, 141.92, 140.60, 139.91, 135.96, 135.77, 130.35, 129.80, 129.15, 127.98, 115.40, 54.60, 44.2; MS (ESI) m/z 366 [C₂₅H₂₃KN₉O + H]⁺.

Ejemplo 51: (4-metilpiperazin-1-il)(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona



A una solución de (4-(3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (200 mg, 0.45 mmol) en una mezcla de tolueno (4 mL) y etanol (2 ml) bajo atmósfera inerte, se agregó K₂CO₃ (124 mg, 0.89 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (101 mg, 0.54 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0.045 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min luego, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar (4-metilpiperazin-1-il)(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)metanona (150 mg, 72%, AUC HPLC 97%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 2.55-2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 172.00, 143.96, 142.16, 140.93, 139.31, 136.90, 136.43, 132.89, 131.85, 129.77, 128.75, 128.19, 127.90, 127.57, 125.52, 115.24; 45.99; MS (ESI) m/z 466 [C₂₅H₂₂F₃N₅O + H]⁺.

Ejemplo 52: N-hidroxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida



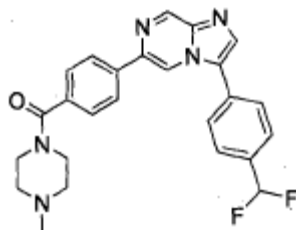
Etapa 1: A una solución de (4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilciclohexil)metanona (1.00 g, 2.5 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL), se agregaron ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (970 mg, 5.0 mmol), K_3PO_4 (1.06 g, 5.0 mmol), agua (5 mL) y $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h bajo atmósfera de argón luego, se enfrió y se filtró a través de una almhadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (eluyente $CHCl_3/MeOH$ 94:6) para proporcionar 3-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (600 mg, 55%) como un sólido blancuzco. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28-9.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), δ 8.64-8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29-8.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.99-7.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.74-7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48-4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 470 $[C_{27}H_{27}N_5O_3+H]^+$.

Etapa 2: Una solución de 3-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (600 mg, 1.28 mmol) y LiOH (107 mg, 2.56 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (6/2.5/2 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con H_2O (200 mL) y se acidificó con HCL acuoso hasta pH 3. el precipitado blanco se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar el ácido 3-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzoico como un sólido blanco (450 mg, 80%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 5H), 7.94-7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (bs, 4H), 2.32 (bs, 4H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440 $[C_{25}H_{23}KN_5O_3+H]^+$.

Etapa 3: A una solución de ácido (50 mg, 0.113 mmol) en CH_2Cl_2 : DMF (3:1, 4 mL) se agregó en forma secuencial DIPEA (83 μ L, 0.476 mmol), HOBt (32 mg, 0.238 mmol), EDCI•HCl (45 mg, 0.238 mmol) y NH_2 -OTHP (26 mg, 0.226 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 12 h, luego se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzamida (44.6 mg, 73%, AUC HPLC 94.5%) como un sólido blanco. 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.81 (bs, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 10.6, 8.3 Hz, 4H), 7.51 (d, J = 12 Hz, 2 H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 3H); MS (ESI) m/z 541 $[C_{30}H_{32}N_6O_4+H]^+$.

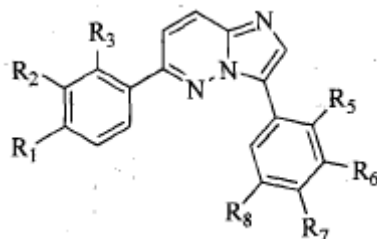
Etapa 4: A una solución de hidroxamato protegido (10 mg, 0.018 mmol) en a CH_3CN : MeOH (1:1, 0.6 mL) se agregó 1M HCL acuoso (0.111 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 4 h, la solución se concentró en vacío. El sólido se trituró en hexano se secó para proporcionar N-hidroxi-4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida (5.3 mg, 63%, AUC HPLC 99%), sólido amarillo claro. 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39-3.60 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 $[C_{25}H_{24}N_6O_3 + H]^+$.

Ejemplo 53: (4-(3-(4-(difluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



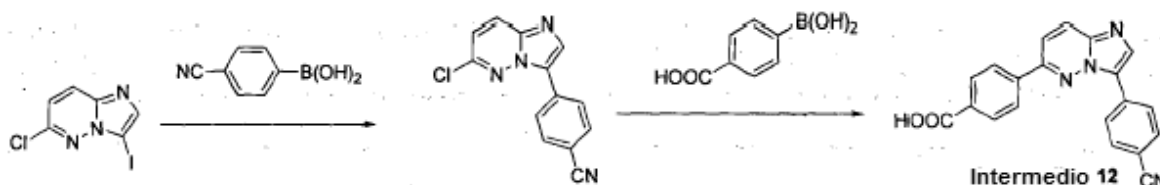
A una mezcla de 2-(4-(difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (200 mg, 0.5 mmol), (4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (317 mg, 1.25 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) y se agregó agua (1 mL) $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CHCl_3/MeO$ 96.5:3.5%) y mediante HPLC preparativa para dar (4-(3-(4-(difluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-

6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (50 mg, 23%, AUC HPLC 99.59%) como un sólido blancuzco; m.p. 73-86°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.26 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.96-7.94 (m, 3 H), 7.77-7.71 (m, 4 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (bs, 2 H), 3.47 (bs, 2 H), 2.51 (bs, 2 H), 2.34 (bs, 2H), 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 448.46 [C₂₅H₂₃F₂N₅O + H]⁺.



Fórmula 3

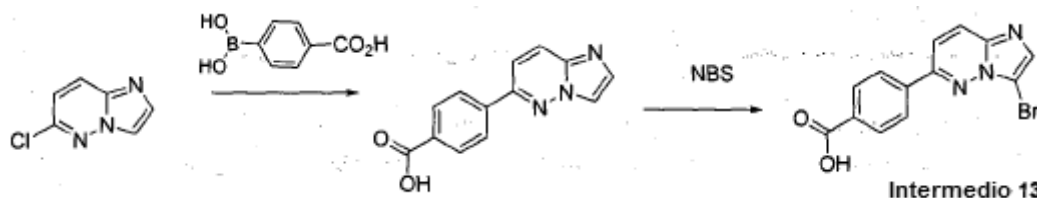
Intermedio 12: ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico



10 Etapa 1: A una solución de 6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (1.00 g, 3.58 mmol) en una mezcla de DMF (20 mL) y agua (1 mL) bajo atmósfera inerte, se agregaron Na₂CO₃ (759 mg, 7.16 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (885 mg, 5.37 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (414 mg, 0.358 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 h y se detuvo con agua helada. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó en vacío para proporcionar 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (897 mg, 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.21 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 255 [C₁₃H₇ClN₄ + H]⁺.

15 Etapa 2: A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (484 mg, 1.9 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs₂CO₃ (1.24 g, 3.8 mmol), ácido 4-borobenzoico (473 mg, 2.85 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (278 mg, 0.38 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (310 mg, 48%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 341 [C₂₀H₁₂N₄O₂ + H]⁺.

20 Intermedio 13: ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico

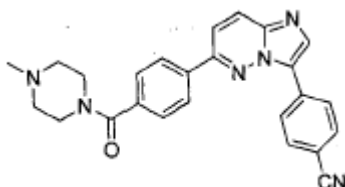


25 Etapa 1: Se agregaron en forma secuencial ácido 4-borobenzoico (11.88 g, 71.61 mmol), K₃PO₄ (27.60 g, 13.02 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3.75 g, 3.25 mmol) a una solución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (10 g, 65.10 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/H₂O (250:50 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa acuosa combinada se acidificó a pH 2 utilizando ácido cítrico. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (4.5 g, 57%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 240 [M + H]⁺.

30 Etapa 2: A una solución de ácido 4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (4.5 g, 18.82 mmol) en DCM (25 mL) y ACN (55 mL) se agregó NBS (3.68 g, 20.71 mmol) y se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con

agua y se secó para proporcionar ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (5.5 g, 93%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (bs, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 317 [M]⁺.

Ejemplo 54: 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



5

Etapa 1: A una solución de 6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (1.00 g, 3.58 mmol) en una mezcla de DMF (20 mL) y agua (1 mL) bajo atmósfera inerte, se agregaron Na₂CO₃ (759 mg, 7.16 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (885 mg, 5.37 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (414 mg, 0.358 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 h y se detuvo con agua helada. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó en vacío para proporcionar 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (897 mg, 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.21 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 255 [C₁₃H₇ClN₄ + H]⁺.

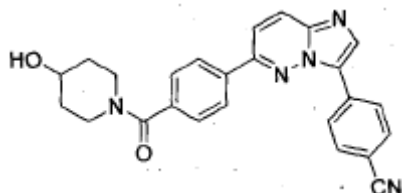
10

Etapa 2: A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.785 mmol) en tolueno (3 mL) y etanol (1.5 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron K₂CO₃ (347 mg, 2.51 mmol), clorhidrato de ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico (268 mg, 0.942 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (91 mg, 0.079 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (91.2 mg, 43%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.31 (bs, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 2.84 (bs, 4H), 2.56 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.57, 165.35, 151.41, 140.15, 137.01, 136.67, 134.25, 132.82, 132.60, 128.12, 127.49, 127.05, 126.70, 126.54, 118.75, 116.71, 111.15, 53.78, 44.43; MS (ESI) m/z 423 [C₂₅H₂₂N₆O + H]⁺.

15

20

Ejemplo 55: 4-(6-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



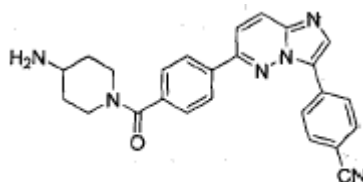
25

A una solución de (4-hidroxipiperidin-1-il) (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (94 mg, ~0.28 mmol) en una mezcla de DMF (8 mL) y agua (2 mL) cubierta con nitrógeno, se agregó sucesivamente K₂CO₃ (217 mg, 1.58 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (114 mg, 0.08 mmol) y 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (52 mg, 61%, AUC HPLC 99%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51-8.47 (m, 3H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.37-3.20 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.40 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) ppm 168.14, 150.88, 140.10, 138.02, 135.60, 135.37, 132.84, 132.64, 127.37, 127.17, 126.58, 126.22, 125.87, 118.79, 116.89, 109.47, 65.32, 44.49, 34.391, 33.63; MS (ESI) m/z 424 [C₂₅H₂₁N₅O₂+H]⁺.

30

35

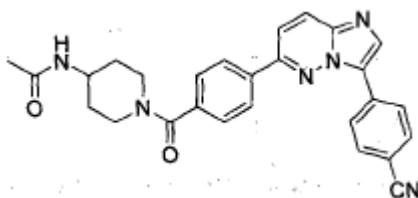
Ejemplo 56: 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (59 mg, 0.588 mmol) y tert-butilpiperidin-4-ilcarbamato (126 mg, 0.588 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 523 [C₃₀H₃₀N₆O₃ + H]⁺.

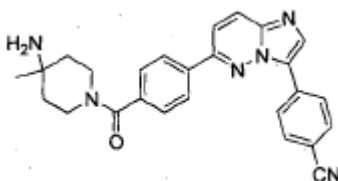
10 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (0.294 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (20.5 mg, 15%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (bs, 1H), 8.14-8.10 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.78 (bs, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.32-3.22(m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.67 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.72, 167.66, 152.79, 141.68, 138.46, 138.03, 135.25, 134.11, 133.59, 128.88, 128.64, 128.17, 127.68, 127.07, 119.71, 118.50, 111.88, 47.10, 41.61, 31.59, 30.85; MS (ESI) m/z 423 [C₂₅H₂₂N₆O + H]⁺.

Ejemplo 57: N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida



20 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF(10 mL) se agregaron HATU (224 mg, 0.588 mmol), N-metil morfolina (89 mg, 0.882 mmol) y N-(piperidin-4-il)acetamida (125 mg, 0.882 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida, (33 mg, 24%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53-8.49 (m, 3H), 8.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.34 (bs, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.35-1.34 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.31, 168.23, 150.88, 140.12, 137.83, 135.71, 135.38, 132.85, 132.67, 127.39, 127.23, 126.61, 126.27, 125.91, 118.79, 116.93, 109.49, 45.48, 22.63; MS (ESI) m/z 465 [C₂₇H₂₄N₆O₂ + H]⁺.

30 Ejemplo 58: 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo

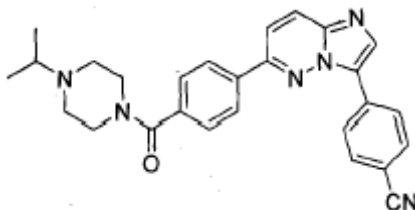


35 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (59 mg, 0.588 mmol) y 4- metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (126 mg, 0.588 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 537 [C₃₁H₃₂N₆O₃ + H]⁺.

40 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (0.294 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (23.5 mg, 17%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ

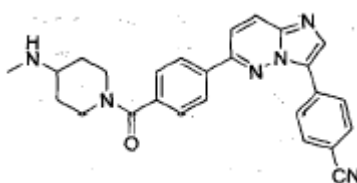
8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (bs, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H), 1.53 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.70, 152.75, 138.42, 137.99, 135.25, 134.08, 133.58, 128.89, 128.62, 128.10, 127.63, 127.06, 119.72, 118.48, 111.84, 53.50, 44.88, 39.31, 36.73, 36.01, 22.66; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

5 Ejemplo 59: 4-(6-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



10 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (55 mg, 0.162 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (123 mg, 0.324 mmol), N-metil morfolina (49 mg, 0.486 mmol) y 1-isopropilpiperazina (62 mg, 0.486 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (32 mg, 44%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53-8.49 (m, 3H), 8.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.90-3.59 (m, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.75 (bs, 4H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.14, 150.84, 137.18, 135.92, 135.42, 132.85, 132.66, 127.79, 127.18, 126.64, 126.28, 125.93, 118.79, 116.92, 109.50, 47.54, 17.43; MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O + H]⁺.

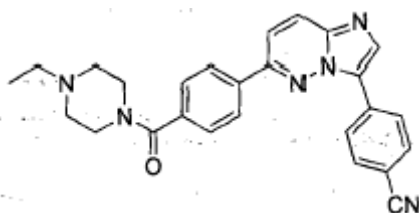
Ejemplo 60: 4-(6-(4-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)-fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



20 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (55 mg, 0.162 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (123 mg, 0.324 mmol), N-metil morfolina (49 mg, 0.486 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (104 mg, 0.486 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 537 [C₃₁H₃₂N₆O₃ + H]⁺.

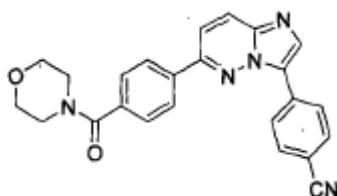
25 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (0.162 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (29.8 mg, 42%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (bs, 1H), 8.13-8.09 (m, 3H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (bs, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.01(bs, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.37-2.16 (m, 2H), 1.66 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.69, 152.76, 138.39, 138.02, 135.24, 134.09, 133.59, 128.91, 128.62, 128.12, 127.65, 127.06, 119.72, 118.49, 111.84, 57.16, 47.09, 41.58, 30.66, 29.87, 29.16; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

35 Ejemplo 61: 4-(6-(4-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



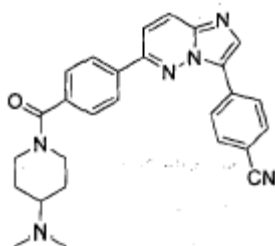
5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (120 mg, 0.353 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (402 mg, 1.06 mmol), N-metil morfolina (143 mg, 1.41 mmol) y 1-etilpiperazina (181 mg, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h antes se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 ~90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (64.6 mg, 42%, AUC HPLC 99%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.44-3.22 (m, 4H), 3.17-3.04 (m, 6H), 1.24-1.20 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.45, 162.96, 150.86, 140.21, 136.40, 135.54, 132.93, 132.73, 128.01, 127.34, 126.77, 126.39, 126.02, 118.86, 117.00, 109.62, 51.01, 50.26, 9.12; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

Ejemplo 62: 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



15 A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.5 mL) y agua (0.5 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs₂CO₃ (384 mg, 1.18 mmol), morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (279 mg, 0.88 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (86 mg, 0.118 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 30 min, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x15 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (72.1 mg, 35%, AUC HPLC 96%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.25 (m, 4H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 3H), 3.78-3.53 (m, 8H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.39, 151.86, 137.43, 136.45, 133.24, 132.63, 132.52, 128.14, 128.08, 127.47, 127.26, 126.86, 126.30, 118.66, 117.32, 111.39, 66.87, 48.21, 42.67; MS (ESI) m/z 410 [C₂₄H₁₉N₅O₂ + H]⁺.

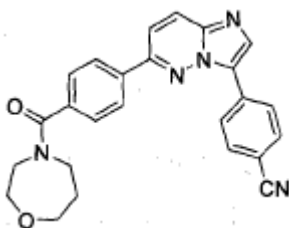
Ejemplo 63: 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



30 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (500 mg, 1.57 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (317 mg, 3.14 mmol) seguido por HATU (754.7 mg, 2.35 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó N,N-dimetilpiperidin-4-amina (221 mg, 1.72 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante unas 16 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metanona (350 mg, 52%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (bs, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 317 [M]⁺.

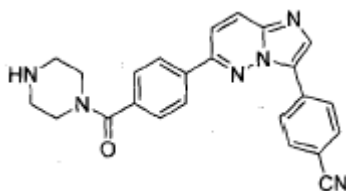
Etapa 2: A una mezcla de 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (350 mg, 0.817 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (144 mg, 0.981 mmol), K_3PO_4 (346 mg, 1.63 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (5 mL) se agregó Pd(PPh_3)₄ (47 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h bajo atmósfera de argón luego, se diluyó con agua (200 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CHCl_3/MeOH$ 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 41%, AUC HPLC 98.9%) como un sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.9 (bs, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.38 (bs, 6H), 2.08 (bs, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.52 (b. s, 2H); MS (ESI) m/z 451.2 [$C_{27}H_{26}N_6O + H$]⁺.

Ejemplo 64: 4-(6-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.588 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (118.8 mg, 1.176 mmol) seguido por HATU (376.3 mg, 1.17 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 1,4-oxazepano (65 mg, 0.646 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó durante unas 16 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 50%, AUC HPLC 99.42%) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 3H), 3.9 (m, 5H), 3.7 (bs, 1H), 3.59 (bs, 2H), 2.17 (bs, 1H), 1.87 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 424.31 [$C_{25}H_{21}N_5O_2 + H$]⁺.

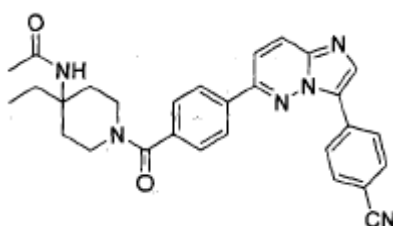
Ejemplo 65: 4-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (120 mg, 0.353 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (402 mg, 1.06 mmol), N-metil morfolina (143 mg, 1.41 mmol) y piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (263 mg, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 509 [$C_{29}H_{28}N_6O + H$]⁺.

Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.353 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente $ACN/H_2O/0.01\%$ de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (15.4 mg, 11%, AUC HPLC 92%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 3H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (bs, 4H), 3.27 (bs, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 171.80, 152.88, 138.46, 137.54, 135.28, 134.19, 133.64, 129.23, 129.11, 128.72, 128.27, 127.85, 127.14, 119.70, 118.58, 112.00, 44.56; MS (ESI) m/z 409 [$C_{24}H_{20}N_6O + H$]⁺.

Ejemplo 66: N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-4-etilpiperidin-4-il)acetamida

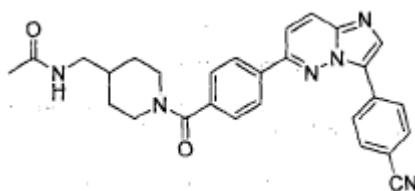


5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (120 mg, 0.353 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (402 mg, 1.06 mmol), N-metil morfolina (143 mg, 1.41 mmol) y 4- etilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (322 mg, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-4-etilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 509 [C₂₉H₂₈N₆O + H]⁺.

10 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-4-etilpiperidin- 4-ilcarbamato de tert-butilo (0.353 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 409 [C₂₇H₂₆N₆O + H]⁺.

15 Etapa 3: A una solución de 4-(6-(4-(4-amino-4-etilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonnitrilo (0.353 mmol) en DCM (1 mL) se agregaron anhídrido acético (0.1 mL, 1.06 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) y HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)- 4-etilpiperidin-4-il)acetamida (44.2 mg, 25%, AUC HPLC 96%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.01(s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 0.86 (t, J= 7.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.50, 171.37, 152.67, 138.98, 137.55, 135.19, 133.98, 133.59, 133.54, 128.83, 128.45, 127.49, 126.93, 119.70, 118.35, 111.80, 56.18, 45.30, 39.55, 35.26, 34.54, 31.58, 23.64, 7.70; MS (ESI) m/z 493 [C₂₉H₂₈N₆O₂ + H]⁺.

25 Ejemplo 67: N-((1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)acetamida



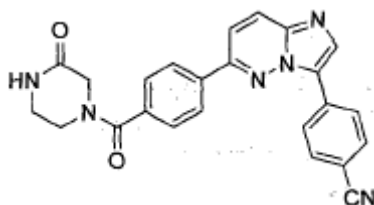
30 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (120 mg, 0.353 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (402 mg, 1.06 mmol), N-metilmorfolina (143 mg, 1.41 mmol) y piperidin-4-ilmetilcarbamato de tert-butilo (302 mg, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar (1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 537 [C₃₁H₃₂N₆O₃ + H]⁺.

35 Etapa 2: Una solución de (1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperidin-4- il)metilcarbamato de tert-butilo (0.353 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

40 Etapa 3: A una solución de 4-(6-(4-(4-(aminometil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonnitrilo (0.353 mmol) en DCM (1 mL) se agregaron anhídrido acético (0.1 mL, 1.06 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) y HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar N-((1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-

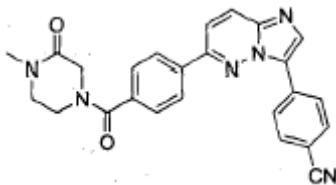
5 b]piridazin-6-il)benzoil) piperidin-4-il)metil)acetamida (40.3 mg, 24%, AUC HPLC 96%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.29 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.13 (bs, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 173.51, 171.60, 153.21, 139.20, 137.96, 135.24, 134.37, 133.75, 128.78, 128.69, 128.60, 128.07, 127.62, 127.17, 119.75, 118.77, 45.65, 43.39, 37.59, 31.55, 30.70, 29.07, 22.56; MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 68: 4-(6-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piradazin-3-il)benzonitrilo



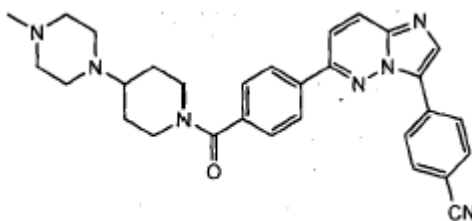
10 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.147 mmol) en DMF (0.74 mL) se agregaron HATU (84 mg, 0.221 mmol), N-metil morfolina (65 mL, 0.588 mmol) y 2-oxopiperazina (18 mg, 0.177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 92:8) para proporcionar 4-(6-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (28 mg, 45%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53-8.46 (m, 3H), 8.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 168.44, 150.95, 140.24, 137.06, 136.24, 135.51, 132.94, 132.79, 127.93, 127.36, 126.74, 126.39, 126.04, 118.92, 117.07, 109.62, 30.70; MS (ESI) m/z 423 [$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

20 Ejemplo 69: 4-(6-(4-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



25 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.147 mmol) en DMF (0.74 mL) se agregaron HATU (84 mg, 0.221 mmol), N-metil morfolina (65 mL, 0.588 mmol) y 1-metil-2-oxopiperazina hidrocloreto (27 mg, 0.177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 92:8), seguido por HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (16 mg, 24%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52-8.47 (m, 3H), 8.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25-3.95 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z 437 [$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

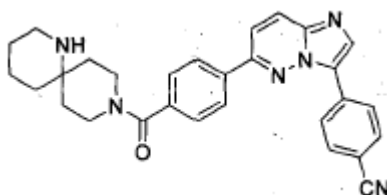
Ejemplo 70: 4-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



35 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (50 mg, 0.147 mmol) en DMF (0.74 mL) se agregaron HATU (84 mg, 0.221 mmol), N-metil morfolina (65 μL , 0.588 mmol) y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina

(32 mg, 0.177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (17 mg, 23%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53-8.47 (m, 3H), 8.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04-7.96 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55-4.40 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.18, 151.03, 140.24, 138.08, 135.75, 135.47, 132.97, 132.80, 127.56, 127.29, 126.73, 126.41, 126.04, 118.92, 117.07, 109.61, 60.71, 55.16, 48.50, 45.75, 30.70; MS (ESI) m/z 506 [C₃₀H₃₁N₇O + H]⁺.

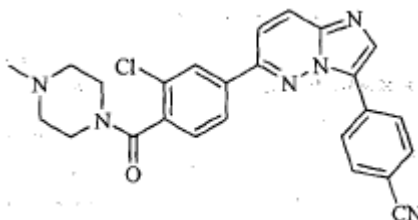
Ejemplo 71: 4-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.47 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), 1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo hidrocloreto (103 mg, 0.353 mmol) y N-metilmorfolina (162 µl, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96:4) para proporcionar 9-((4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)carbonil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 41%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 577 [C₃₄H₃₆N₆O₃ + H]⁺.

Etapa 2: A 9-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.131 mmol) se agregó 20% de TFA en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para producir 4-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (37 mg, 89%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54-8.48 (m, 3H), 8.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 11H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.36, 164.63, 151.10, 140.29, 138.00, 135.87, 135.50, 133.01, 132.86, 127.61, 127.40, 126.79, 126.49, 126.11, 118.99, 117.14, 109.68, 30.76, 24.82, 18.89; MS (ESI) m/z 477 [C₂₉H₂₈N₆O + H]⁺.

Ejemplo 72: 4-(6-(3-cloro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo

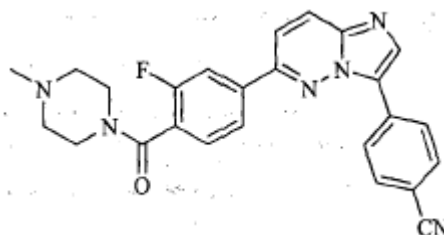


Etapa 1: A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0.39 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó sucesivamente K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.08 mmol) y ácido 4-boro-2-clorobenzoico (78 mg, 0.39 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico como un sólido negro. MS (ESI) m/z 375 [C₂₀H₁₁ClN₄O₂ + H]⁺.

Etapa 2: A una solución de ácido 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico en DMF (5 mL) se agregó sucesivamente HATU (223 mg, 0.59 mmol), N-metil morfolina (80 mg, 0.78 mmol) y 1-metilpiperazina (78 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó

con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) para proporcionar 4-(6-(3-cloro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 28%, AUC HPLC 95%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06-7.97 (m, 3H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 168.03, 151.17, 141.47, 138.71, 137.81, 135.52, 133.65, 132.25, 130.16, 130.01, 129.61, 128.93, 128.01, 127.73, 127.23, 127.17, 127.11, 119.65, 117.95, 111.78, 55.23, 54.75, 48.42, 46.57, 45.08, 41.43, 30.75; MS (ESI) m/z 457 [C₂₅H₂₁ClN₆O + H]⁺.

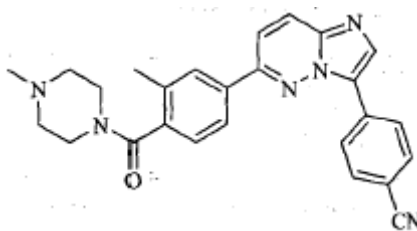
Ejemplo 73: 4-(6-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0.39 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente, se agregó sucesivamente K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.08 mmol) y ácido 4-boro-2-fluorobenzoico (72 mg, 0.39 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h y se diluyó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluorobenzoico como sólido negro. MS (ESI) m/z 359 [C₂₀H₁₁FN₄O₂ + H]⁺.

Etapa 2: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-fluorobenzoico (~ 0.39 mmol) en DMF (5 mL) se agregó HATU (223 mg, 0.59 mmol), N-metil morfolina (80 mg, 0.78 mmol) y 1-metilpiperazina (78 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (35 mg, 20%, AUC HPLC 97%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07-8.33 (m, 3H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.82 (m, 4H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.93 (bs, 2H), 2.67 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 167.15, 166.38, 161.13, 158.67, 151.44, 141.60, 140.24, 140.16, 135.51, 133.56, 135.51, 133.80, 133.56, 131.29, 131.19, 130.15, 127.97, 127.44, 127.15, 126.08, 125.90, 124.73, 124.70, 119.67, 118.14, 115.68, 115.45, 111.89, 55.11, 54.66, 46.59, 44.77, 41.44; MS (ESI) m/z 441 [C₂₅H₂₁FN₆O + H]⁺.

Ejemplo 74: 4-(6-(3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo

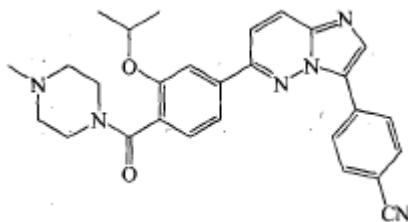


Etapa 1: A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.67 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL) se cubrió con nitrógeno, se agregó sucesivamente K₂CO₃ (185 mg, 1.34 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0.13 mmol) y ácido 4-boro-2-metilbenzoico (131 mg, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzoico crudo (271 mg) como sólido negro que se utilizó se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 355 [C₂₁H₁₄FN₄O₂ + H].

Etapa 2: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzoico (90 mg, crudo) en DMF (5 mL), se agregó HATU (142 mg, 0.38 mmol), N-metil morfolina (52 mg, 0.50 mmol) y 1-metilpiperazina (51 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con

agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (30 mg, 28%, AUC HPLC 99%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09-3.85 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 169.86, 165.89, 151.43, 140.16, 136.98, 135.48, 133.71, 132.62, 132.10, 128.96, 126.58, 126.51, 126.08, 125.48, 124.59, 118.29, 117.07, 110.36, 53.90, 53.46, 45.20, 43.59, 39.84, 17.97; MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

Ejemplo 75: 4-(6-(3-isopropoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



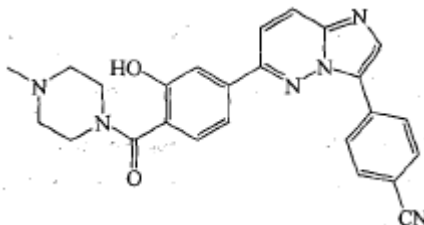
10

A una solución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0.39 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL) se cubrió con nitrógeno, se agregó en forma secuencial K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.08 mmol) y (2-isopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (200 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (33x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(3-isopropoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (74 mg, 40%, AUC HPLC 99%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.00-8.14 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.16 Hz, 1H) 7.66-7.74 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 4H), 7.40 (d, J = 6.90 Hz, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H) 3.82-4.20 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.90-3.18 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.31-1.49 (m, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ ppm 169.42, 155.57, 152.50, 138.95, 135.28, 133.94, 130.30, 129.05, 128.73, 127.23, 126.91, 120.88, 119.67, 118.36, 112.90, 111.70, 72.498, 55.09, 55.092, 54.63, 48.42, 46.06, 44.56, 40.80, 22.52, 22.36; MS (ESI) m/z 481 [C₂₈H₂₈N₆O₂+H]⁺.

15

20

Ejemplo 76: 4-(6-(3-isopro-poxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



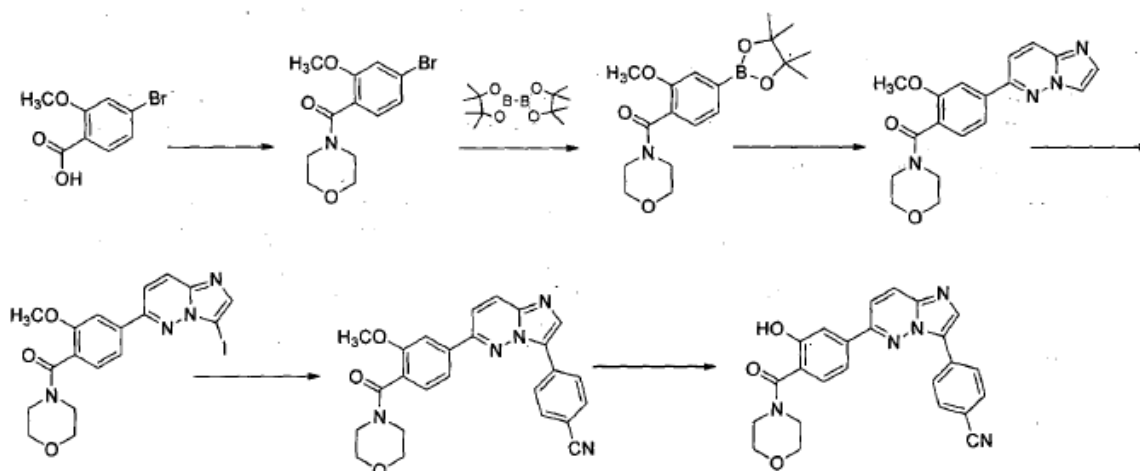
Tribromuro de boro (195 mg, 0.78 mmol) se agregó lentamente a una solución de 4-(6-(3-isopropoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (237 mg, 0.49 mmol) en DCM (10 ml) a -78°C luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se detuvo al agregar MeOH y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(3-isopropoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (18 mg, 11%, AUC HPLC 95%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 3H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48-4.11 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.64-2.74 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ ppm 169.82, 167.16, 155.65, 152.74, 141.68, 139.22, 135.16, 134.13, 133.71, 133.58, 130.52, 128.06, 127.66, 126.91, 126.42, 125.79, 119.83, 119.72, 118.45, 115.15, 111.86, 54.97, 44.70, 40.47; MS (ESI) m/z 439 [C₂₅H₂₂N₆O₂+H]⁺.

25

30

Ejemplo 77: 4-(6-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo

35



5 Etapa 1: A una solución de 4-bromo-2-metoxibenzoico acid (2 g, 8.66 mmol) en DMF (20 mL) se agregaron HATU (4.94 g, 12.99 mmol), N-metil morfolina (1.75 g, 17.32 mmol) y morfolina (0.83 g, 0.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-bromo-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (1.4 g, 54%). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.07-7.04 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.71 (bs, 4H), 3.69-3.52 (bs, 2H), 3.19-3.66 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 301 [C₁₂H₁₄BrNO₃+ H]⁺.

10 Etapa 2: A una mezcla de (4-bromo-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (1.19 g, 3.96 mmol), bis(pinacolato) diboro (1.07 g, 402 μmol), KOAc (1.16 g, 11.89 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) se agregó PdCl₂dppf (87.08 mg, 0.12 mmol), dppf (65.97 mg, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino) metanona (1.23 g, 90%) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. La masa directa indicada deseada m/z 345

15 Etapa 3: A una mezcla de (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino)metanona 2 (1.23 g, 3.54 mmol), 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0.43 g, 2.84 mmol), K₃PO₄ (1.5 g, 7.08 mmol) en 1,4- dioxano (18 mL) y agua (3 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (204 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar (4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (0.7 g, 58.8%, LC-MS 85%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.65 (m, 4H), 3.61-3.33 (m, 2H), 3.29 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 339.14 [C₁₈H₁₈N₄O₃+ H]⁺.

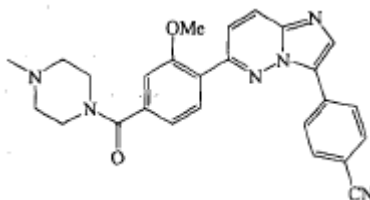
25 Etapa 4: A una solución de (4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (0.66 g, 1.95 mmol) en ACN (10 mL) se agregó NIS (0.52 g, 2.34 mmol) y se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (0.88 g, 97%, LC-MS 65%) como un sólido verde. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 465 [C₁₈H₁₇N₄O₃+ H]⁺.

35 Etapa 5: A una mezcla de (4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona (0.86 g, 1.85 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0.33 g, 2.22 mmol), K₃PO₄ (0.78 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (14 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (106.8 mg, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar 4-(6-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzotrilo (0.35 g, 43.2%, LC-MS 99%) como un sólido amarillo claro.

40 Etapa 6: A una solución de 4-(6-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzotrilo (0.25 g, 0.57 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se enfrió a 0°C se agregó BBr₃ (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de un NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó

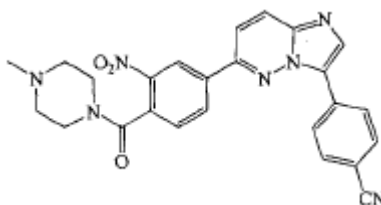
mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/CHCl₃ 3:97) seguido por TLC preparativa para proporcionar 4-(6-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 33%, AUC HPLC 98.2%) como un sólido amarillo pálido, m.p: 149-153°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 10 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (bs, 8 H); MS (ESI) m/z 426 [C₂₄H₁₉N₅O₃+H]⁺.

Ejemplo 78: 4-(6-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



A una solución de (4-bromo-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (312 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL) bajo atmósfera inerte, se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bilo,3,2-dioxaborolano) (280 mg, 1.10 mmol), KOAc (295 mg, 3.00 mmol) y PdCl₂dppf (22 mg, 0.03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h después de cuyo tiempo la mezcla de reacción se diluyó con DMF (8 mL) y agua (2 mL) antes de adición de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0.39 mmol), K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol) y PdCl₂dppf adicional (57 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción obtenida de esta manera se calentó a reflujo durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente, ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (30 mg, AUC HPLC 97%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 4H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.65-4.00 (m, 7H), 2.83-3.01 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ ppm 171.45, 167.58, 159.10, 152.89, 141.44, 139.44, 134.71, 134.21, 133.41, 132.29, 130.47, 129.04, 127.95, 127.76, 127.58, 125.35, 122.63, 120.58, 119.73, 111.91, 111.69, 56.66, 54.99, 444.92; MS (ESI) m/z 453 [C₂₆H₂₄N₆O₂+H]⁺.

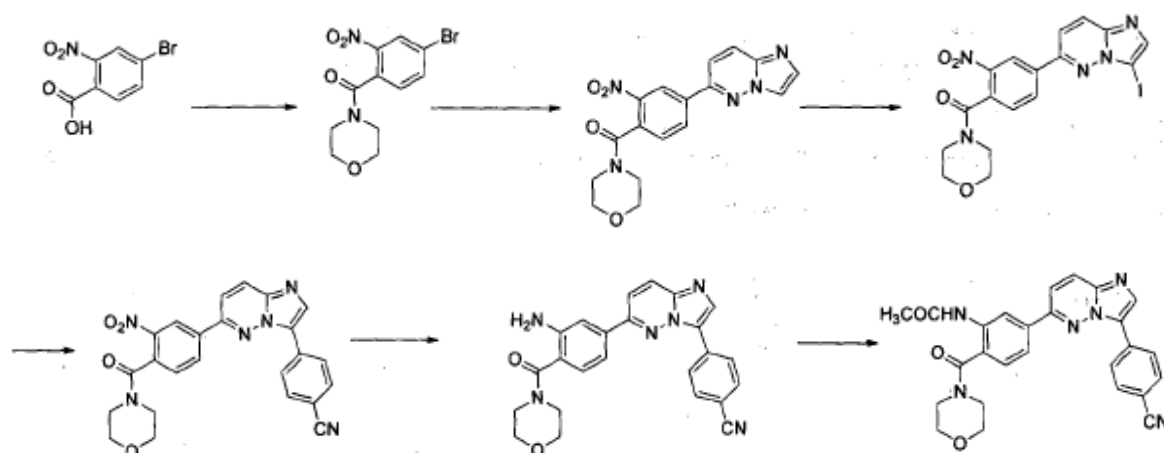
Ejemplo 79: 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo



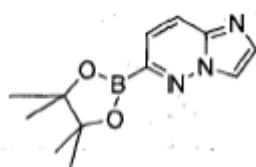
Etapa 1: A una solución de ácido 2-nitro-4-bromobenzoico (9.3 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (1.87 g, 18.6 mmol) seguido por adición de HATU (5.3 g, 13.95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (1.39 g, 13.95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante unas 16 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ((4-bromo-2-metilyfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.9 g, 70%, AUC HPLC 98%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.4 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.4 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 3.8 (bs, 2 H), 2.3-2.5 (s, 7 H).

Etapa 2: A una solución de (4-bromo-2-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 6 (328 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bilo,3,2-dioxaborolano) (280 mg, 1.10 mmol), KOAc (295 mg, 3.00 mmol) y PdCl₂dppf (22 mg, 0.03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h después de ese tiempo, se diluyó con DMF (8 mL) y agua (2 mL) antes de la adición de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzonitrilo 3 (200 mg, 0.78 mmol), K₂CO₃ (217 mg, 1.58 mmol) y PdCl₂dppf adicional (114 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción obtenida de esta manera se calentó a reflujo durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (129 mg, 36% durante 2 etapas, AUC HPLC 97%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.0, 1.63 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.71-4.05 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ ppm 168.22, 151.26, 147.63, 141.86, 139.15, 135.75, 134.46, 134.18, 133.78, 130.40, 128.68, 128.24, 127.63, 124.68, 119.67, 118.41, 112.39, 55.35, 54.99, 47.61, 45.88, 42.47; MS (ESI) m/z 468 [C₂₅H₂₁N₇O₃+H]⁺.

Ejemplo 80: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazol[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida



5
 Etapa 1: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzoico acid (2.5 g, 10.16 mmol) en DMF (15 mL) se agregaron HATU (5.79 g, 15.24 mmol), N-metil morfolina (2.05 g, 20.32 mmol) y morfolina (0.97 g, 11.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-bromo-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (4.2 g, 91.8%, LC-MS 69.8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.51 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 316 [C₁₁H₁₁BrN₂O₄+H]⁺.



10
 Etapa 2: A una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1.5 g, 9.76 mmol), Bis(pinacolato)diboro (2.65 g, 10.45 mmol), KOAc (2.87 g, 29.29 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó PdCl₂dppf (214 mg, 0.29 mmol) y dppf (162.4 mg, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (2.15 g, 90%) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z 246 [C₁₂H₁₆BN₃O₂+H]⁺.

20
 Etapa 3: A una mezcla de (4-bromo-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (2 g, 7.32 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (2.15 g, 8.78 mmol), K₃PO₄(3.1 g, 14.64 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (4 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (423 mg, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar (4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (1.25 g, 55.8%, LC-MS 96.5%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.7 (bs, 4H), 3.55 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 354 [C₁₇H₁₅N₅O₄+ H]⁺.

30
 Etapa 4: A una solución de (4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (1.24 g, 3.51 mmol) en ACN (18 mL) se agregó N-yodosuccinimida (0.95 g, 4.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (1.7 g, 94%, LC-MS 93.3%) como un sólido verde. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.29 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 480 [C₁₇H₁₄N₅O₄+H]⁺.

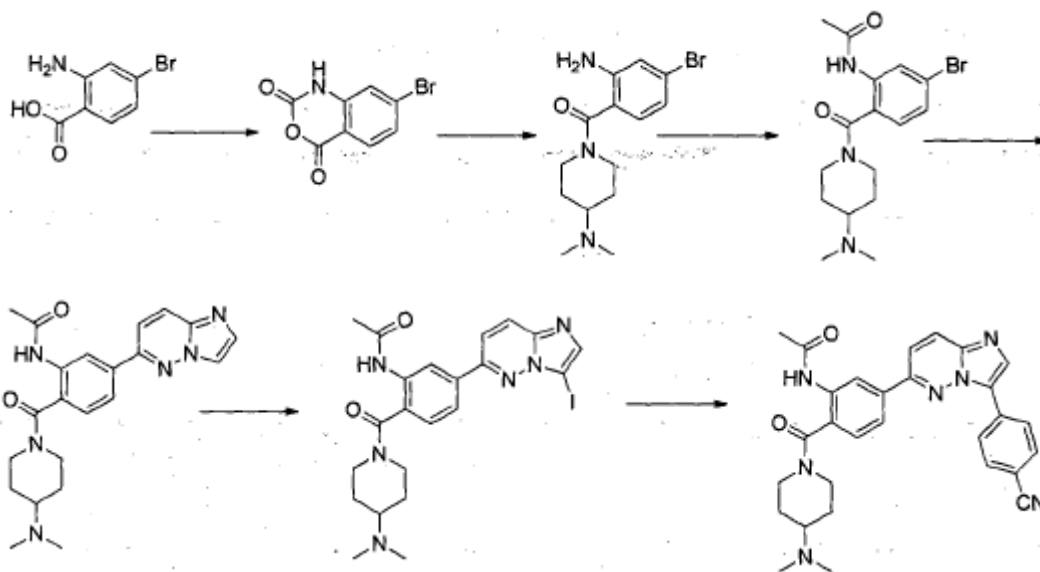
35
 Etapa 5: A una mezcla de (4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-nitrofenil)(morfolino)metanona (1.7 g, 3.54 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0.62 g, 4.25 mmol), K₃PO₄(1.5 g, 7.08 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) y agua (2.5 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (204 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar 4-(6-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo)benzonitrilo) (1.1 g, 68.7%, LC-MS 91%) como un sólido

amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.80 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.55-8.23 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.66 (bs, 2H), 3.31 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 455 [$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

5 Etapa 6: A una solución de 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)-3-nitrofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzocitrilo (0.6 g, 1.32 mmol) en etanol (10 mL) se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.89 g, 3.96 mmol) y se concentró HCl (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se basificó con un NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(6-(3-amino-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzocitrilo (250 mg, 45%, LC-MS 77%) como un sólido amarillo.

10 Etapa 7: A una solución de 4-(6-(3-amino-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzocitrilo (0.24 g, 0.56 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron TEA (0.15 mL, 1.13 mmol) y cloruro de acetilo (0.06 mL, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CHCl_3 (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida (100 mg, 38%, AUC HPLC 98.09%) como un sólido amarillo pálido, m.p: $226-229^\circ\text{C}$. RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.12 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.76 (bs, 8H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 467 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

20 Ejemplo 81: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil) acetamida



25 Etapa 1: A una solución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (4 g, 18.51 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agregó bis(triclorometil)carbonato en 1,4-dioxano (1.81 g, 6.11 mmol) en forma de gotas a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se lavó con n-hexano para proporcionar 7-bromo-1Hbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (4.3 g, 95.8% LC-MS 97%). $^1\text{H RMN}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 11.8 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 243.02 [$\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_3 + \text{H}$] $^+$.

30 Etapa 2: A una solución de 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1 g, 4.13 mmol), N,N-dimetilpiperidin- 4-amina (0.58 g, 4.54 mmol) en DMF seco (10 mL) se agregó DMAP (50.4 mg, 0.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, luego se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-amino-4-bromofenil)(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)metanona (0.97 g, 72.4%, LC-MS 99.5%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.4 (s, 2H), 2.96 (bs, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 327 [$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O} + \text{H}$] $^+$.

35 Etapa 3: A una solución de (2-amino-4-bromofenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona (0.5 g, 1.53 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron trietilamina (0.63 mL, 4.59 mmol) y cloruro de acetilo (0.16 mL, 2.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CHCl_3 (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-(5-bromo-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)acetamida

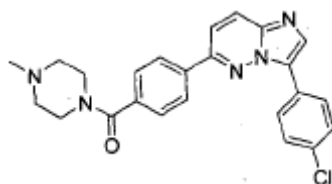
(0.6 g, 88.23%, LC-MS 83%). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.6 (bs, 1H), 2.95 (bs, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (bs, 2H), 1.52 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 369.07 [C₁₆H₂₂BrN₃O₂+H]⁺.

5 Etapa 4: A una mezcla de N-(5-bromo-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)acetamida (0.52 g, 1.42 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (416.3 mg, 1.69 mmol), K₃PO₄ (602 mg, 2.84 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (82 mg, 0.07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celita y se lavó con 10% de MeOH en CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH/NH₃ 90:10:1) para proporcionar N-(2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil)-5-(imidazo(1,2-a)piridazin-6-il)fenil)acetamida (0.5 g, 70%, LC-MS 81%) como un sólido amarillo claro. RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (bs, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI) m/z 406.16 [C₂₃H₂₇N₅O₂+H]⁺.

15 Etapa 5: A una solución de N-(2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamida (0.49 g, 1.21 mmol) en ACN (10 mL) se agregó N-yodosuccinimida (0.32 g, 1.45 mmol) y se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-(2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil)-5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridazin-6-il)fenil)acetamida (0.3 g, 46.7%) como un sólido verde. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 6: A una mezcla de N-(2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)-5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil) acetamida (0.3 g, 0.56 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (99.4 mg, 0.67 mmol), K₃PO₄ (237 mg, 101 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (32.3 mg, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con 10% de MeOH en CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)acetamida (50 mg, 17.4%, LC-MS 95%) como un sólido amarillo. m.p.: 141-146°C. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.3 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (bs, 2H), 1.65 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 508.16 [C₂₉H₂₉N₇O₂+H]⁺.

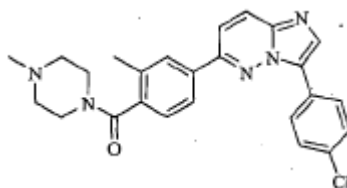
30 Ejemplo 82: (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



35 Etapa 1: A una solución de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (500 mg, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron solución de Na₂CO₃ acuosa (3.76 mL, 2 M), ácido 4-clorofenilborónico (336 mg, 2.15 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (124 mg, 0.108 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM(3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 6-cloro-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina (243 mg, 43%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.11 (d, J = 12 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 264 [C₁₂H₇C₁₂N₃+H]⁺.

40 Etapa 2: A una solución de 6-cloro-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina (200 mg, 0.757 mmol) en tolueno (3 mL) y etanol (1.5 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron K₂CO₃ (3x5 mg, 2.4 mmol), clorhidrato de ácido 4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico (259 mg, 0.909 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0.076 mmol). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (41 mg, 17%; AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 5H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 3.94-3.67 (m, 4H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.59, 165.33, 150.94, 139.36, 137.12, 136.71, 133.88, 132.95, 129.00, 128.02, 127.98, 127.90, 127.36, 126.89, 126.24, 115.76, 54.12, 44.83; MS (ESI) m/z 432 [C₂₄H₂₂ClN₅O + H]⁺.

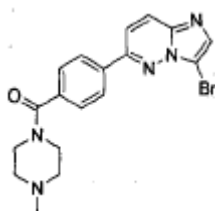
50 Ejemplo 83: (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



5 Etapa 1: A una solución de 6-cloro-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina (308 mg, 1.00 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL), se agregaron en forma sucesiva K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.20 mmol) y ácido 4-boro-2-metilbenzoico (198 mg, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $80^\circ C$ durante 18 h bajo atmósfera inerte, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzoico crudo (724 mg) como sólido negro. MS (ESI) m/z 364 [$C_{20}H_{14}ClN_3O_2 + H]^+$.

10 Etapa 2: A una solución de 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilbenzoico acid (363 mg, ~1.00 mmol) en DMF (5 mL), se agregó sucesivamente HATU (1.14 g, 3.00 mmol), N-metil morfolina (400 mg, 4.00 mmol) y 1-metilpiperazina (200 mg, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo CON DCM (3X10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/ H_2O /0.01% de HCOOH) para proporcionar (4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (24 mg, 5%, AUC HPLC 99%) como sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.93 (m, 4H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 4.18-3.83 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 171.40, 166.86, 152.68, 140.84, 138.16, 137.71, 136.82, 134.77, 133.56, 130.39, 129.87, 129.14, 128.97, 128.33, 127.93, 126.71, 126.03, 117.84, 55.26, 54.85, 46.54, 44.94, 41.19, 19.34; MS (ESI) m/z 446 [$C_{25}H_{24}ClN_6O + H]^+$.

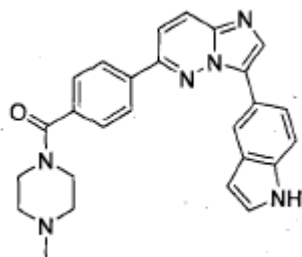
Ejemplo 84: (4-(3-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



20

Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (100 mg, 0.314 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (179 mg, 0.471 mmol) y N-metil morfolina (138 ml, 1.257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 1-metilpiperazina (70 μ l, 0.628 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (127 mg, 99%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 3.84 (bs, 2H), 3.49 (bs, 3H), 2.50-2.34 (m, 6H); MS (ESI) m/z 400 [$C_{18}H_{18}BrN_5O + H]^+$.

25



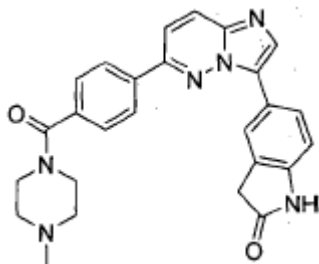
30

Etapa 2: (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (100 mg, 0.250 mmol), ácido 1H-indol-5-ilborónico (48 mg, 0.300 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) y Cs_2CO_3 (163 mg, 0.50 mmol) se disolvió en dioxano (2.0 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a $110^\circ C$, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se filtró a través de celita, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) para proporcionar (4-(3-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-

35

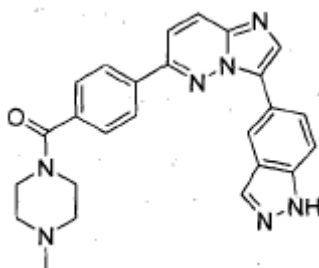
il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (51 mg, 47%, AUC HPLC 97%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.10-8.07 (m, 4H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.83 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.50-2.33 (m, 7H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 169.67, 150.44, 138.93, 137.35, 137.10, 135.61, 133.08, 130.37, 128.11, 127.80, 127.27, 126.09, 125.00, 121.77, 120.35, 119.87, 114.56, 111.32, 103.30, 46.06; MS (ESI) m/z 437 [$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$

Ejemplo 85: 5-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona



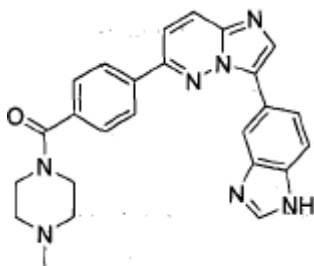
(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (100 mg, 0.250 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (78 mg, 0.300 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) y Cs_2CO_3 (163 mg, 0.500 mmol) se disolvió en dioxano (2.0 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 110°C , luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se filtró a través de celita, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para proporcionar 5-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (33 mg, 29%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.53-2.36 (m, 7H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.79, 169.52, 150.82, 142.26, 139.19, 137.34, 137.08, 132.93, 128.78, 127.89, 127.25, 127.00, 126.29, 125.78, 123.54, 123.03, 115.13, 109.71, 46.04, 36.22; MS (ESI) m/z 453 [$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 86: (4-(3-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



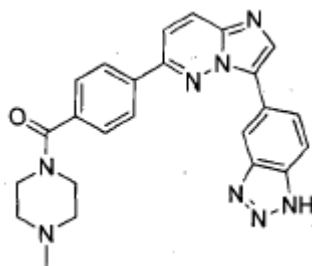
(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (100 mg, 0.250 mmol), ácido 1H-indazol-5-il borónico (49 mg, 0.300 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) y Cs_2CO_3 (163 mg, 0.500 mmol) se disolvió en dioxano (2.0 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 110°C , luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se filtró a través de celita, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para producir (4-(3-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (21 mg, 19%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), δ 8.20 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 3.84 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 2.51-2.34 (m, 7H); MS (ESI) m/z 438 [$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{KN}_7\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 87: (4-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



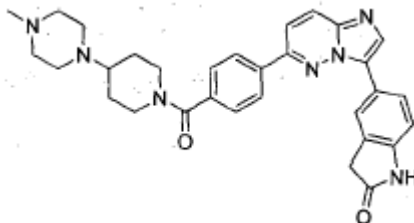
5 (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (50 mg, 0.125 mmol), ácido 1H-benzo[d]imidazol-5-ilborónico (22 mg, 0.137 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol) se disolvió en dioxano (0.6 mL) y se agregó solución de NaHCO₃ saturada (0.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 10 min, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se filtró sobre celita, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar (4-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (15 mg, 27%, AUC HPLC 95%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 3.89 (bs, 2H), 3.55 (bs, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438 [C₂₅H₂₃KN₇O + H]⁺.

Ejemplo 88 (4-(3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



15 Una mezcla de (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (53 mg, 0.132 mmol), ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilborónico (24 mg, 0.146 mmol) y Tetrakis (23 mg, 0.020 mmol) en 1,4-dioxano (0.65 mL) y solución de NaHCO₃ saturada (0.65 mL), se calentó en un reactor de microondas durante 10 min a 150°C, luego se diluyó con H₂O (25 mL) y se lavó con EtOAc (3X25 mL). El producto crudo permaneció en la capa acuosa, por lo tanto se concentró bajo presión reducida, se disolvió en metanol y se filtró sobre celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar (4-(3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (13 mg, 23%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H, RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 3H), 8.06-8.03 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (bs, 2H), 3.63 (bs, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439 [C₂₄H₂₂N₆O + H]⁺.

Ejemplo 89: 5-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona

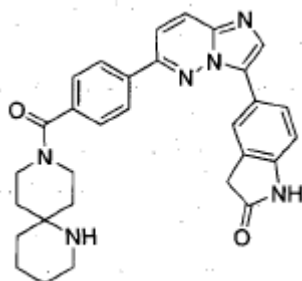


25 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.589 mmol) en DMF (3.0 mL) se agregó HATU (336 mg, 0.884 mmol) y N-metil morfolina (259 ml, 2.357 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (162 mg, 0.884 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h luego, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 94:5:1) para proporcionar un sólido amarillo claro (128 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.93 (bs, 1H), 2.68-2.57 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 483 [C₂₃H₂₇BrN₆O + H]⁺.

5 Etapa 2: (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona (125 mg, 0.258 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (81 mg, 0.310 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol) y Cs₂CO₃ (169 mg, 0.517 mmol) se disolvió en dioxano (2.0 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 110°C, se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con EtOAc (3X25 mL). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%)
10 para proporcionar 5-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (15 mg, 11%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 3H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.86 (bs, 1H), 3.32-3.20 (m, 3H), 2.94-2.62 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.55 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 536 [C₃₁H₃₃N₇O₂ + H]⁺.

15 Ejemplo 90: 5-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona

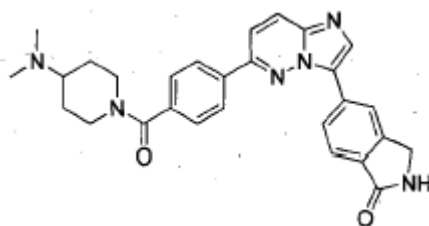


20 Etapa 1: 9-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo se preparó siguiendo el Procedimiento general A utilizando ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico y 1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo como materiales de partida. La purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc/Hexano 60:40) proporciona un sólido amarillo claro (330 mg). MS (ESI) m/z 554 [C₂₇H₃₂BrN₅O₃ + H]⁺.

25 Etapa 2: 9-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (340 mg, 0.521 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (162 mg, 0.625 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.052 mmol) y Cs₂CO₃ (340 mg, 1.042 mmol) se disolvió en dioxano (4.0 mL) y agua (1.0 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 110°C, luego se diluyó con H₂O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se filtró sobre celita, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH. 95:5) para proporcionar un sólido amarillo (144 mg). MS (ESI) m/z 607 [C₃₅H₃₈N₆O₄ + H]⁺.

30 Etapa 3: A una solución de 9-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (142 mg, 0.234 mmol) en DCM (3.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 30 min, luego se neutralizó con NaHCO₃, y se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con EtOAc (3X25 mL). El producto crudo permaneció en la capa acuosa; por lo tanto se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 5-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (85 mg, 79%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57-4.38 (m, 2H), 3.73-3.44 (m, 4H), 3.23 (bs, 2H), 2.15-1.79 (m, 10H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 179.83, 171.80, 152.36, 144.81, 140.39, 138.61, 138.07, 132.82, 130.46, 128.81, 128.58, 128.01, 127.56, 126.70, 124.44, 123.70, 117.22, 110.84, 56.81, 40.76, 30.79, 23.56, 18.69; MS (ESI) m/z 507 [C₃₀H₃₀N₆O₂ + H]⁺.

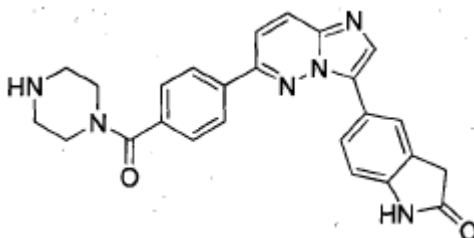
35 Ejemplo 91: 5-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoindolin-1-ona



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.63 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (479 mg, 1.26 mmol), N-metil morfolina (191 mg, 1.89 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4- amina (242 mg, 1.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 428 [C₂₀H₂₂BrN₅O + H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.63 mmol) en DMF (4 mL) y agua (0.8 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs₂CO₃ (411 mg, 1.26 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (245 mg, 0.945 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (92 mg, 0.126 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 90°C durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 5-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoindolin-1-ona (66 mg, 22%, AUC HPLC 96%) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56(s, 1H), 8.30-8.02 (m, 6H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.47 (bs, 1H), 3.62 (bs, 3H), 3.06 (bs, 1H), 2.83 (bs, 1H), 2.35 (bs, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.37 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 176.28, 168.12, 150.21, 143.46, 138.61, 137.72, 135.92, 132.61, 128.02, 127.43, 126.97, 126.28, 126.24, 125.99, 122.76, 121.43, 115.21, 109.19, 61.09, 54.80, 41.32, 35.81; MS (ESI) m/z 481 [C₂₈H₂₈N₆O₂ + H]⁺.

Ejemplo 92: 5-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona



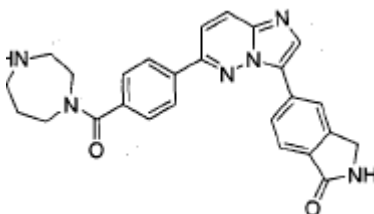
Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.63 mmol) en DMF (5 mL), se agregaron HATU (479 mg, 1.26 mmol), N-metil morfolina (191 mg, 1.89 mmol) y piperazina-1- carboxilato de tert-butilo (352 mg, 1.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 486 [C₂₂H₂₄BrN₅O₃ + H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.63 mmol) en DMF (4 mL) y agua (0.8 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs₂CO₃ (411 mg, 1.26 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (245 mg, 0.945 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (92 mg, 0.126 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 90°C durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. MS (ESI) m/z 539 [C₃₀H₃₀N₆O₄ + H]⁺

Etapa 3: A una solución de 4-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)piperazina-1- carboxilato de tert-butilo (0.63 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) y HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 5-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (71 mg, 26%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 8.09

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 7H), 2.75-2.69 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 176.29, 168.24, 150.21, 143.46, 138.61, 137.56, 135.92, 132.60, 128.02, 127.60, 126.97, 126.28, 126.24, 126.00, 122.76, 121.43, 115.20, 109.20, 54.79, 45.71, 35.81; MS (ESI) m/z 439 [$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

5 Ejemplo 93: 5-(6-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoindolin-1-ona

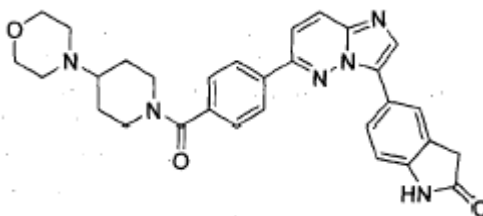


10 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.63 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (479 mg, 1.26 mmol), N-metil morfolina (191 mg, 1.89 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (379 mg, 1.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 500 [$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

15 Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (0.63 mmol) en DMF (4 mL) y agua (0.8 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs_2CO_3 (411 mg, 1.26 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (245 mg, 0.945 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (92 mg, 0.126 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 90°C durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar 4-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo 5 (310 mg, 48%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 553 [$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$

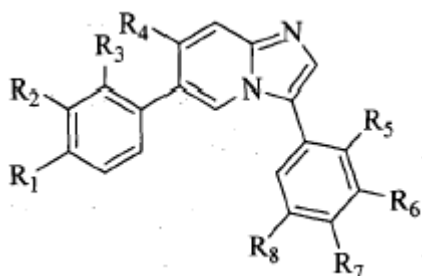
25 Etapa 3: Una solución de 4-(4-(3-(2-oxoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (0.63 mmol) en una mezcla de DCM (1 mL) y TFA (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) y HPLC preparativa (C18, eluyente $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0.01\%$ de HCOOH) para proporcionar 5-(6-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoindolin-1-ona (46 mg, 16%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) 176.28, 169.60, 150.24, 143.46, 138.61, 135.56, 128.02, 127.27, 127.01, 126.92, 126.28, 126.24, 126.00, 122.76, 121.45, 115.20, 109.20, 48.49, 44.53, 35.80; MS (ESI) m/z 453 [$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 94: 5-(6-(4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona



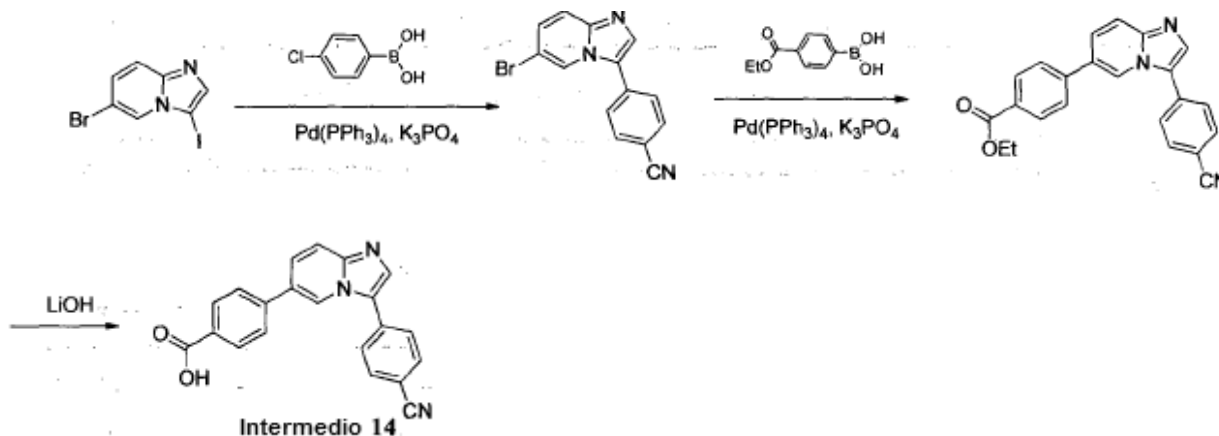
35 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzoico (200 mg, 0.63 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (479 mg, 1.26 mmol), N-metil morfolina (191 mg, 1.89 mmol) y 4-(piperidin-4-il)morfolina (321 mg, 1.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para proporcionar (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-morfolinopiperidin-1-il)metanona como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 470 [$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Etapa 2: A una solución de (4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)(4-morfolinopiperidin-1-il)metanona (0.63 mmol) en DMF (4 mL) y agua (0.8 mL) bajo atmósfera inerte se agregaron Cs₂CO₃ (411 mg, 1.26 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (245 mg, 0.945 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (92 mg, 0.126 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 h, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3x40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 90:10) para proporcionar 5-(6-(4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (16.2 mg, 5%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 7H), 3.08 (bs, 1H), 2.84 (bs, 1H), 2.44-2.41 (m, 5H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.05-1.03 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 176.85, 168.69, 150.78, 144.04, 139.19, 138.27, 136.50, 133.18, 128.59, 128.00, 127.54, 126.85, 126.82, 126.57, 123.33, 122.01, 115.78, 109.76, 67.03, 61.41, 49.87, 36.38; MS (ESI) m/z 523 [C₃₀H₃₀N₆O₃ + H]⁺.



Fórmula 4

15 Intermedio 14: Síntesis de 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

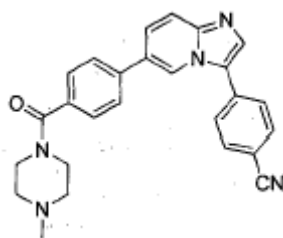


Etapa 1: A una solución de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (21 g, 65.4 mmol), ácido 4-Clorofenilborónico (11.22 g, 71.9 mmol), K₃PO₄ (27.7g, 130.8 mmol) en una mezcla de DMF (100 mL) y agua (15 mL), se agregó Pd(PPh₃)₄ (3.77 g, 3.27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h bajo atmósfera de argón antes de la adición de agua (200 mL). El precipitado se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) para proporcionar 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (10.6 g, 52%) como un sólido verde amarillento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 5.2 Hz, 4H), MS (ESI) m/z 309 [C₁₃H₈BrN₂Cl + 2H]⁺.

Etapa 2: ácido 4-(etoxicarbonil) fenilborónico (3.81 g, 19.67 mmol), K₃PO₄ (6.95 g, 32.78 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.56 g, 0.49 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo de etilo (5 g, 16.39 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano(50 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h bajo atmósfera de argón, y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 1:1) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (2.7 mg, 45%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.85-7.44 (m, 9 H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 369 [M+ H]⁺.

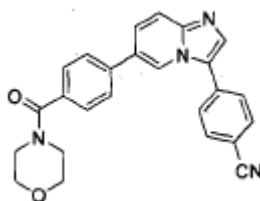
Etapa 3: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (2.7 g, 7.18 mmol) en THF (40 mL) se agregó una solución de LiOH (0.9 g, 21.54 mmol) en agua (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (900 mg, 37%) of como un sólido blancuzco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.88 (s, 1 H), 8.13-8.03 (m, 6 H), 7.92-7.90(m, 4 H); MS (ESI) m/z 340 [C₂₁H₁₃N₃O₂ + H]⁺.

Ejemplo 95: 4-(6-(4-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



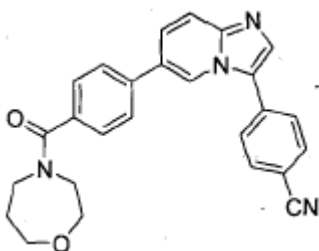
A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (210 mg, 0.9 mmol), (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (388 mg, 1.17 mmol), NaHCO₃ (228 mg, 2.71 mmol) en una mezcla de DMF (11 mL) y agua (2 mL) se agregó (A-Phos)₂PdCl₂ (31 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h bajo atmósfera de argón luego, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (130 mg, 45%, AUC HPLC pureza 98.4%) como un sólido amarillo pálido; m.p. 106-116°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1 H), 7.85-7.79 (m, 4 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.60-7.52 (m, 5 H), 3.83 (bs, 2 H), 3.50 (bs, 2 H), 2.51 (bs, 2 H), 2.37 (bs, 2 H), 2.34 (s, 3 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 146.3, 138.5, 135.6, 134.8, 133.8, 133.2, 128.1, 127.8, 127.2, 127.1, 125.6, 124.5, 120.6, 118.7, 118.4, 111.5, 55.3, 47.7, 46.0; MS (ESI) m/z 422.30 [C₂₆H₂₃KN₅O + H]⁺.

Ejemplo 96: 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



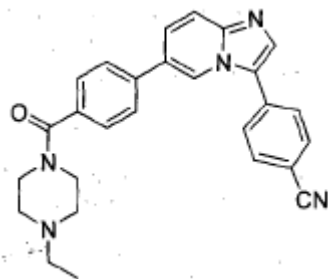
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (0.2 g, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (0.33 g, 0.88 mmol), N-metil morfolina (0.18 g, 1.76 mmol) y morfolina (60 mg, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h luego, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó primero mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) y mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (39 mg, 16.2%, AUC HPLC >99) como un sólido blancuzco; m.p. 117-130°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1 H), 7.84-7.71 (m, 5 H), 7.60-7.50 (m, 5 H), 3.72 (m, 8 H); MS (ESI) m/z 409.19 [C₂₅H₂₀N₄O₂ + H]⁺.

Ejemplo 97: 4-(6-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



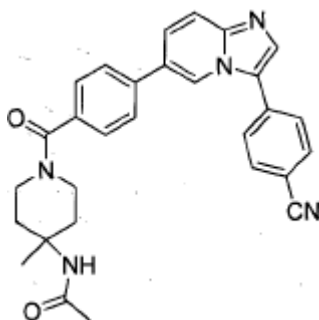
5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (0.2 g, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregaron HATU (0.33 g, 0.88 mmol), N-metil morfolina (0.18 g, 1.76 mmol) y 1,4-oxazepano (64 mg, 0.638 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a rt y se agitó bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc(3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) y seguido por HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (130 mg, 54%, AUC HPLC 99.85%) como un sólido blancuzco; m.p. 107-112°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 5H), 7.60-7.50 (m, 5H), 4.09-3.8 (m, 5H), 3.7 (bs, 1H), 3.67 (b. s, 2H), 2.1 (bs, 1H); 1.9 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 423.32 [C₂₆H₂₂N₄O₂+ H]⁺.

10 Ejemplo 98: 4-(6-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico 1 (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 µl, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 1-etilpiperazina (75 µl, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (93 mg, 73%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.62-3.38 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.49, 145.73, 137.74, 135.24, 135.08, 133.49, 133.15, 127.73, 127.66, 127.02, 125.73, 125.51, 124.40, 121.82, 118.78, 117.76, 109.77, 51.40, 11.69; MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O + H]⁺.

20 Ejemplo 99: N-1-(4-(3-(4-cyafenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-il)acetamida



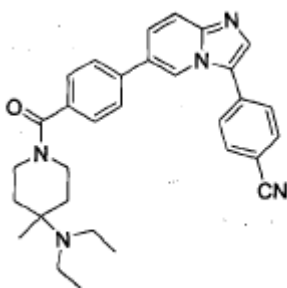
25 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (1 g, 2.9 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (1.65 g, 4.38 mmol), N-metil morfolina (0.641 mL, 5.8 mmol) y 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (691 mg, 3.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (800 mg, 53%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.19 (bs, 1H), 3.55-3.32 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 536.2 [C₃₂H₃₃N₅O₃ + H]⁺.

35 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (800 mg, 1.49 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron TFA (3 mL) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO₃ (2 x 100 mL) y se

extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (600 mg, 61%, AUC HPLC >99%) como un sólido blancuzco; m.p. 233-235°C. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.75 (s, 1 H), 7.92 (m, 3 H), 7.87 (s, 1 H), 7.79-7.76 (m, 4 H), 7.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H), 3.8 (bs, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 1.72-1.41 (m, 4 H), 1.20 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 436.2 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$) $^+$.

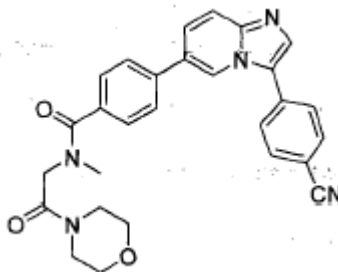
Etapa 3: A una solución de 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.46 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron TEA (0.13 mL, 0.92 mmol) y cloruro de acetilo (0.05 mL, 0.596 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 4 h, luego se diluyó con agua fría (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 (2x10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) y mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-il)acetamida (100 mg, 47%, AUC HPLC 98.1%) como un sólido blancuzco; m.p. 188-210°C. ^1H RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1 H), 8.02-7.96 (m, 5 H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.23 (bs, 2 H), 2.09 (bs, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.44 (bs, 2 H), 1.29 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 478.39 [$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 100: 4-(6-(4-(4-(dietilamino)-4-metilpiperidina-1-carbonil)-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



A una solución de 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.46 mmol) en metanol (15.0 mL) se agregaron acetaldehído (40 mg, 0.92 mmol), cantidad catalítica de ácido acético (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo atmósfera inerte durante 2 h, luego se agregó lentamente NaBH_3CN (97 mg, 1.38 mmol) luego la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 para proporcionar seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-(dietilamino)-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 46%, AUC HPLC 97.2%) como un sólido blancuzco; m.p. 204-208°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 6 H), 7.60-7.50 (m, 5 H), 3.85-3.59 (m, 3 H), 3.33 (bs, 1 H), 2.57-2.49 (m, 4 H), 1.90 (bs, 1 H), 1.74 (bs, 1 H), 1.42-1.30 (m, 2 H), 1.06-1.01 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 492.34 [$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

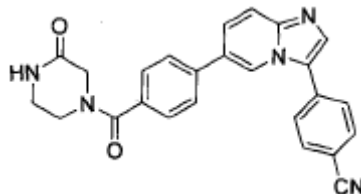
Ejemplo 101: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(2-morfolino-2-oxoetil)benzamida



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 ml, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de clorhidrato de 2-(metilamino)-1-morfolinoetanol (115 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(2-morfolino-2-oxoetil)benzamida (87 mg, 61%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.73-3.54 (m, 8H), 3.11 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.16, 166.08,

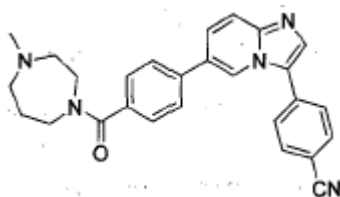
145.71, 137.68, 135.54, 135.04, 133.49, 133.16, 127.75, 127.60, 126.95, 125.75, 124.42, 121.83, 118.78, 117.76, 109.80, 66.06, 52.21, 48.37, 44.53, 41.68, 34.39; MS (ESI) m/z 480 [C₂₈H₂₅N₅O₃ + H]⁺.

Ejemplo 102: 4-(6-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



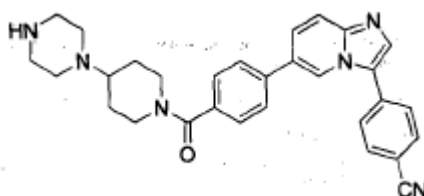
- 5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 mL, 0.824 mmol) y 2-oxopiperazina (25 mg, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/Me- OH 95:5)
- 10 para proporcionar 4-(6-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 92%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.95-8.05 (m, 5H), 7.78-7.89 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.57 (d, J= 8.53 Hz, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.72 (bs., 1H), 3.55 (bs, 1H), 3.26 (bs, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.65, 145.74, 138.12, 135.06, 133.48, 133.17, 127.75, 128.00, 125.69, 125.55, 124.44, 121.93, 118.79, 117.76, 109.79; MS (ESI) m/z 422 [C₂₅H₁₉N₅O₂ + H]⁺.

15 Ejemplo 103: 4-(6-(4-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



- A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 μL, 0.824 mmol) y N-metilhomopiperazina (31 μml, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 90:10) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (47 mg, 52%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.74-7.82 (m, 4H), 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.86 (bs, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.42 (d, J= 0.8 Hz, 3H), 1.86-1.94 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169.94, 145.78, 135.10, 133.55, 133.22, 127.81, 127.47, 127.03, 125.80, 125.59, 124.47, 121.81, 118.84, 117.83, 109.84, 47.98; MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O + H]⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 104: 4-(6-(4-(4-(piperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

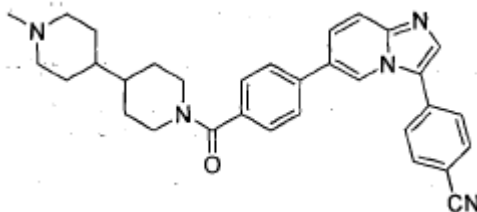


- 30 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil Morfolina (129 mL, 1.18 mmol) y 1-Boc-4-(piperidin- 4-il)piperazina (95 mg, 0.353 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3330 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96:4) para proporcionar 4-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin- 4-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (57 mg, 33%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,
- 35

CD₃OD) δ 8.76 (bs., 1H), 7.96-7.88 (m, 5H), 7.83-7.77 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171.93, 155.72, 140.09, 136.30, 134.67, 134.40, 134.25, 129.50, 129.96, 128.76, 128.55, 128.10, 122.92, 119.49, 118.30, 112.80, 82.11, 64.13, 28.53; MS (ESI) m/z 591 [C₃₅H₃₈N₆O₃ + H]⁺.

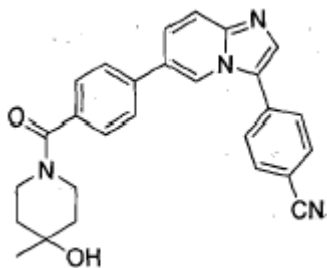
5 Etapa 2: Una solución de 4-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)piperazina- 1-carboxilato de tert-butilo (56 mg, 0.095 mmol) se agregó 20% de TFA en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min luego, se concentró bajo presión reducida. To el residuo se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3X30 mL). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%)
10 para proporcionar 4-(6-(4-(4-(piperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (47 mg, 99%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 1H) ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.47, 158.52, 158.19, 136.84, 135.75, 133.25, 131.81, 128.85, 127.55, 127.38, 125.16, 122.92, 118.59, 117.87, 115.44, 114.92, 111.09, 61.85, 445.27 ; MS (ESI) m/z 491 [C₃₀H₃₀N₆O + H]⁺.

Ejemplo 105: 4-(6-(4-(1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo



20 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (129 μL, 1.18 mmol) y, 1-metil-4,4'-bipiperidina (64 mg, 0.353 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96:4), seguido por lavado con CH₃OH/CH₃CN frío para proporcionar 4-(6-(4-(1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (131 mg, 89%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 5H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.15-2.70 (m, 9H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.39, 145.66, 137.60, 135.02, 133.44, 133.09, 127.69, 127.41, 126.94, 125.67, 125.46, 124.34, 121.74, 118.71, 117.71, 109.72, 53.11, 45.67; MS (ESI) m/z 505 [C₃₂H₃₃N₅O + H]⁺.

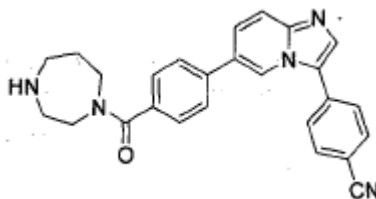
Ejemplo 106: 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo



35 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (200 mg, 0.58 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (3x5 mg, 0.88 mmol), N-metil morfolina (0.21 mL, 1.17 mmol) y clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-ol (115 mg, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina- 1-carbonil)fenil)imidazo [1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (100 mg, 40%, AUC HPLC >99%) como un sólido blancuzco; m.p. 149-154°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.80 (bs, 1 H), 8.03-7.97 (m, 5 H), 7.82-7.71 (m, 4 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz,

2 H), 4.45 (s, 1 H), 4.11 (bs, 1 H), 3.41 (bs, 1 H), 3.27 (bs, 2 H), 1.53-1.44 (m, 4 H), 1.16 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 437.26 [C₂₇H₂₄N₄O₂ + H]⁺.

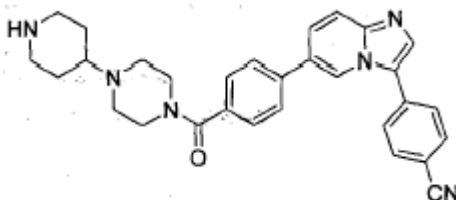
Ejemplo 107: 4-(6-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il) benzoico (100 mg, 0.29 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron HATU (165 mg, 0.44 mmol), N-metil morfolina (117 mg, 1.16 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (118 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h antes de que se diluya con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente DCM/MeOH 7:3) para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 79%, AUC HPLC 98%) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 522 [C₃₁H₃₁N₅O₃ + H]⁺.

15 Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h luego, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/0.01% de HCOOH) para proporcionar 4-(6-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (78 mg, 64%, AUC HPLC 98%) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.05-3.60 (m, 4H), 3.50-3.32 (m, 4H), 2.27-2.00 (m, 2H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 173.64, 166.40, 147.45, 140.31, 136.31, 134.85, 134.72, 134.43, 129.51, 129.00, 128.59, 127.84, 126.63, 122.92, 119.53, 118.53, 112.79, 46.73, 45.87, 43.46, 27.48; MS (ESI) m/z 422 [C₂₆H₂₃N₅O + H]⁺.

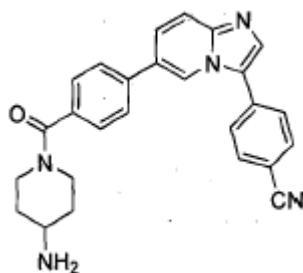
Ejemplo 108: 4-(6-(4-(4-(piperidin-4-il)piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



25 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il) benzoico (200 mg, 0.58 mmol) en DMF (3 mL), se agregaron en forma secuencial HATU (330 mg, 0.87 mmol), N-metil morfolina (2x5 mg, 2.32 mmol) y 4-(piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (312 mg, 1.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x15 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente DCM/MeOH 9:1) para proporcionar tert-butil 4-(4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (239 mg, 69%, AUC HPLC 95%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.20-7.65 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.00-3.69 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.29-2.75 (m, 2H), 2.65-2.49 (m, 5H), 2.19-1.59 (m, 2H), 1.59-1.38 (m, 11H); MS (ESI) m/z 591 [C₃₅H₃₈N₆O₃ + H]⁺.

35 Etapa 2: A una solución de 4-(4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en DCM (3 mL), se agregó TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h luego, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente DCM/MeOH 4:1) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(piperidin-4-il)piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (141 mg, 48%, AUC HPLC 99%) como sólido rosado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H); 8.09-8.03 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.28-3.06 (m, 5H), 3.00-2.83 (m, 5H), 2.76 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.74 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 171.78, 163.59, 163.24, 162.90, 162.56, 145.15, 139.22, 137.14, 135.65, 134.53, 133.45, 130.87, 130.28, 130.20, 129.37, 128.96, 128.86, 128.73, 127.23, 123.65, 119.75, 119.36, 116.94, 113.75, 62.66, 47.18, 45.13, 44.43, 42.58, 29.70, 28.94; MS (ESI) m/z 491 [C₃₅H₃₀N₆O + H]⁺.

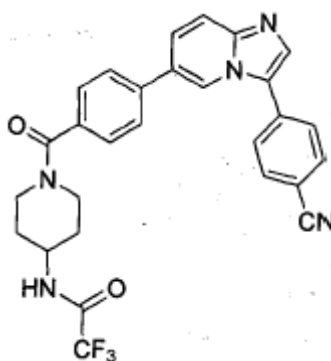
Ejemplo 109: 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (300 mg, 0.88 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NMM (134 mg, 1.33 mmol) seguido por adición de HATU (504 mg, 1.33 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (195 mg, 0.97 mmol) se agregó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró para obtener 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (325 mg, 55%, LC-MS 78.5%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 522.2(M+H).

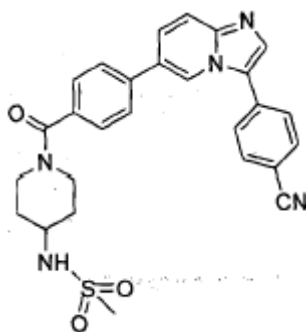
10 Etapa 2: Ácido trifluoroacético (3.5 mL) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó a una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (325 mg, 0.624 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con solución de Na₂CO₃ saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo que, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (30 mg, 21%, AUC HPLC 97.3%) como un sólido blancuzco; m.p. 129-138°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.80 (s, 1 H), 8.03-7.97(m, 5H), 7.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.72(d, J = 14.0Hz, 2H), 7.46 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 4.29 (bs, 1 H), 3.57 (bs, 1 H), 3.07-2.84 (m, 3 H); 2.27-2.18 (m, 2H), 1.76 (bs, 2 H), 1.23 (bs, 2 H); MS (ESI) m/z 422.24 [C₂₆H₂₃KN₅O + H]⁺.

Ejemplo 110: N-(10-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



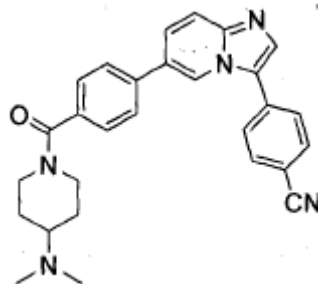
20 A una solución de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (300 mg, 0.71 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron trifluoroanhídrido acético (0.12 mL, 0.85 mmol) y trietil amina (0.2 mL, 1.42 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL), NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2X50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (120 mg, 33%, AUC HPLC 97.7%) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 5H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.97 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 3.69-3.36 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 518.31 [C₂₈H₂₂F₃N₅O₂ + H]⁺.

30 Ejemplo 111: N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metanosulfonamida



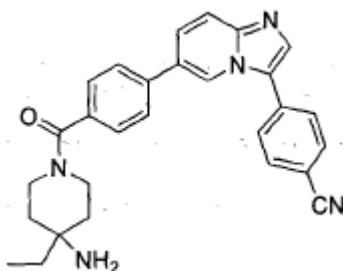
5 A una solución de 4-(6-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (130 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron TEA (0.12 mL, 0.91 mmol) y MsCl (0.42 mL, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (100 mL), NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metanosulfonamida (60 mg, 42%, AUC HPLC 99.02%) como un sólido blancuzco; mp 211-215°C, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 3H), 4.60 (bs, 1H), 4.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.15 (bs, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.03 (bs, 2H), 1.45 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 500 [C₂₇H₂₅N₅O₃S + H]⁺.

Ejemplo 112: 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (0.2 g, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (0.33 g, 0.88 mmol), N-metil morfolina (0.18 g, 1.76 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (81 mg, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (140 mg, 57%, AUC HPLC >99%) como un sólido blancuzco; m.p. 128-132°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 5H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.80 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (q, 2H), 4.45 (bs, 1H), 3.65 (bs, 1H), 3.15-2.8 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (bs, 6H), 1.9-1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 450.3 [C₂₈H₂₇N₅O + H]⁺.

Ejemplo 113: 4-(6-(4-(4-amino-4-etilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

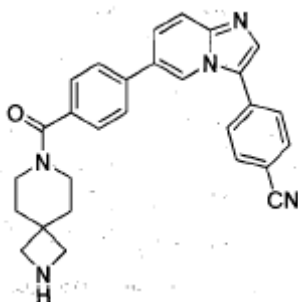


25 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 ml, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 4-etilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (134 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se

extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar un sólido blanco (45 mg, 28%, AUC HPLC 96%); MS (ESI) m/z 550 [C₃₃H₃₅N₅O₃ + H]⁺.

5 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-etilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (45 mg, 0.082 mmol) en DCM (1.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 30 min, luego se neutralizó con NaHCO₃, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:9:1) para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-etilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (6 mg, 16%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 5H), 7.82-7.79 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90- 3.54 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 6H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₈H₂₇N₅O + H]⁺.

Ejemplo 114: 4-(6-(4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo

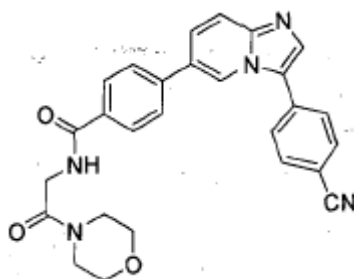


15 Etapa 1: A una solución de 4-(3-yodoimidazo [1,2-a]piridin-6-il)benzoico acid (500 mg, 1.37 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (782.9 mg, 2.05 mmol), N-metil morfolina (0.03 mL, 2.74 mmol) y 1-metilpiperzina (340 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 7-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo (440 mg, 56%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 7.94-7.67 (m, 5H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 573.1 [C₂₆H₂₉IN₄O₃ + H]⁺.

25 Etapa 2: ácido 4-cianofenilborónico (135 mg, 0.92 mmol), K₃PO₄ (326 mg, 1.53 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0.04 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de 7-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo [1,2-a]piridin-6-il)benzoil)- 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo (440 mg, 0.769 mmol) en una mezcla de 1,4-Dioxano/H₂O (30:10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (250 mg, 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 4H), 7.85-7.73 (m, 6H), 4.06 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.66 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 548 [C₃₃H₃₃N₅O₃ + H]⁺

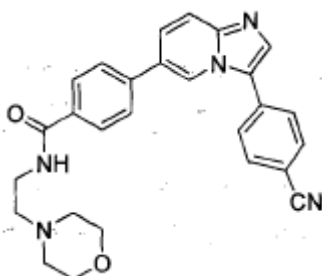
35 Etapa 3: A una solución de 4-(6-(4-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocarbonitrilo (150 mg, 0.274 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron TFA (3 mL) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar (4-amino-4-metilpiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)metanona (80 mg, 16%, AUC HPLC 97.23%) como un sólido marrón; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.01 (m, 5H), 7.85-7.82 (d, J = 7.83 Hz, 3H), 7.76-7.73 (d, J = 7.74 Hz, 3H), 4.01 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 448.26 [C₂₈H₂₅N₅O + H]⁺.

Ejemplo 115: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)benzamida



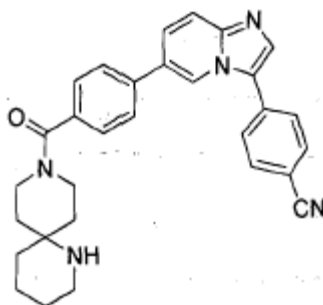
5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 ml, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 2-amino-1-morfolinoetanona (106 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)benzamida (84 mg, 61%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 7H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.84-7.75 (m, 2H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.20, 165.82, 145.76, 139.39, 135.11, 133.49, 133.28, 133.17, 127.92, 127.75, 126.88, 125.57, 125.52, 124.46, 121.97, 118.79, 117.76, 109.79, 66.04, 44.61, 41.78, 40.81; MS (ESI) m/z 466 [$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{KN}_5\text{O}_3 + \text{H}$]⁺.

Ejemplo 116: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida



15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 μl , 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 2-morfolinoetanamina (77 ml, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (90 mg, 67%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 4H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 3.74 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165.59, 145.69, 139.17, 135.05, 133.54, 133.42, 133.09, 127.75, 127.65, 126.77, 125.51, 125.44, 124.37, 121.85, 118.71, 117.69, 109.72, 65.92, 57.09, 53.04; MS (ESI) m/z 452 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$]⁺.

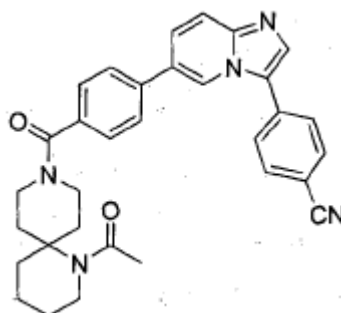
Ejemplo 117: 4-(6-(4-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (120 mg, 0.353 mmol) en DMF (1.7 mL) se agregó HATU (201 mg, 0.530 mmol) y N-metil morfolina (155 μ l, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de clorhidrato de 1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (205 mg, 0.707 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 9-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato de tert-butilo (192 mg, 94%, AUC HPLC 96%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 5H), 1.70-1.51 (m, 9H), 1.40 (bs, 11H); MS (ESI) m/z 576 [C₃₅H₃₇N₅O₃ + H]⁺.

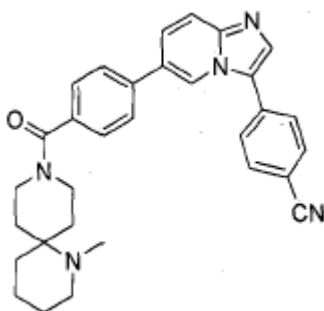
Etapa 2: A una solución de tert-butil 9-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxilato (183 mg, 0.318 mmol) en DCM (1.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 30 min, luego se neutralizó con solid NaHCO₃, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 92:8) para proporcionar 4-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (96 mg, 64%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 2.98 (bs, 2H), 1.69-1.58 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.64, 145.73, 137.80, 135.26, 135.08, 133.49, 133.16, 127.75, 127.44, 127.09, 125.71, 125.51, 124.42, 121.81, 118.78, 117.78, 115.76, 109.79, 53.66, 22.92, 17.80; MS (ESI) m/z 476 [C₃₀H₂₉N₅O + H]⁺.

Ejemplo 118: 4-(6-(4-(1-acetil-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



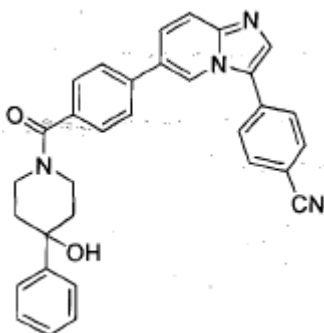
A una solución de 4-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (30 mg, 0.063 mmol) en DCM (0.5 mL) a 0°C se agregó trietilamina (26 μ l, 0.189 mmol), seguido por cloruro de acetilo (10 ml, 0.126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo atmósfera inerte y se permitió calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄/OH 90:9:1) para proporcionar 4-(6-(4-(1-acetil-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (14 mg, 43%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 4H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 5H), 3.96-3.40 (m, 6H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 6H), 1.42 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 518 [C₃₂H₃₁N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 119: 4-(6-(4-(1-metil-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



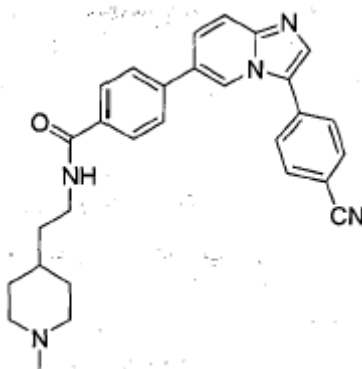
Una mezcla de 4-(6-(4-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (104 mg, 0.219 mmol) y paraformaldehído (70 mg) en acetonitrilo (3 mL) y ácido acético (1.7 mL) se trató con borohidruro de sodio (35 mg). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 h, luego se diluyó con NaHCO₃ saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/Me-OH/NH₄OH 90:9:1) para proporcionar 4-(6-(4-(1-metil-1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (49 mg, 45%, AUC HPLC 93%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.45 (bs, 1H), 3.77 (bs, 1H), 3.24 (bs, 2H), 2.94 (bs, 2H), 2.56 (bs, 3H), 2.01-1.52 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.72, 146.34, 138.62, 134.78, 133.79, 133.25, 127.95, 127.84, 127.23, 127.19, 125.68, 124.52, 120.61, 118.73, 118.43, 111.60, 50.03, 35.99, 22.12, 21.78, 18.94; MS (ESI) m/z 490 [C₃₁H₃₁N₅O + H]⁺.

Ejemplo 120: 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 μl, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 4-fenilpiperidin-4-ol (105 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (52 mg, 35%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.31 (bs, 1H), 1.96 (bs, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.44, 149.11, 145.66, 137.42, 135.80, 134.99, 133.44, 133.08, 127.79, 127.66, 127.47, 126.91, 126.32, 125.74, 125.49, 124.69, 124.33, 121.71, 118.71, 117.67, 109.69, 70.07; MS (ESI) m/z 499 [C₃₂H₂₆N₄O₂ + H]⁺.

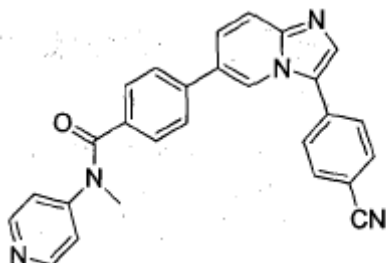
Ejemplo 121: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)benzamida



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 μl, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etanamina (84 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se lavó con MeOH (3X25 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)benzamida (36 mg, 26%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,

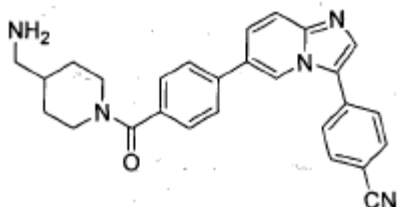
DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.03-7.99 (m, 5H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 1H), 3.41 (b. s, 3H), 3.02-2.56 (m., 11H), 2.32 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 145.68, 139.25, 135.05, 133.42, 133.09, 127.76, 127.67, 126.78, 125.49, 125.44, 124.37, 121.84, 118.71, 117.71, 109.75, 55.77, 52.67, 49.48, 20.65; MS (ESI) m/z 465 [C₂₉H₂₉N₅O + H]⁺.

5 Ejemplo 122: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(piridin-4-il)benzamida



10 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregó HATU (168 mg, 0.442 mmol) y N-metil morfolina (130 μL, 1.178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, seguido por la adición de N-metilpiridin-4-amina (64 mg, 0.589 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/agua/ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-N-(piridin-4-il)benzamida (20 mg, 16%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 7.99-7.98 (m, 5H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.24-7.23 (m, 2H), 3.43 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169.33, 151.39, 150.40, 145.72, 138.18, 135.09, 134.83, 133.45, 133.15, 129.10, 127.76, 126.53, 125.32, 125.22, 124.69, 121.88, 120.50, 118.78, 117.72, 109.79, 37.04; MS (ESI) m/z 430 [C₂₇H₁₉N₅O + H]⁺.

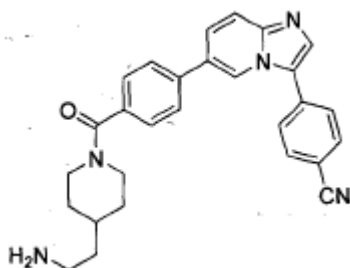
Ejemplo 123: 4-(6-(4-(4-(aminometil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



20 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (129 μL, 1.18 mmol) y 4-(boc-aminometil)piperidina (95 mg, 0.441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96:4) para proporcionar (1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo (157 mg, 99%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.84-7.80 (m, 3H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.15-1.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 536 [C₃₂H₃₃N₅O₃ + H]⁺.

30 Etapa 2: A (1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)metilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 0.131 mmol) se agregó 20% de TFA en CHCl₃ (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min luego se concentró bajo presión reducida. To el residuo se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/H₂O/ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(aminometil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (26 mg, 46%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 171.96, 147.44, 140.03, 136.66, 134.84, 134.72, 134.39, 129.44, 128.84, 128.61, 128.50, 127.80, 126.56, 122.83, 119.50, 118.48, 112.72, 45.70, 36.32; MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O + H]⁺.

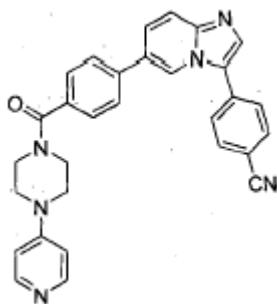
Ejemplo 124: 4-(6-(4-(4-(2-aminoetil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (129 μ L, 1.18 mmol) y 2-(piperidin-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (101 mg, 0.441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar 2-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (79 mg, 49%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (s, 1 H), 8.05-7.97 (m, 4 H), 7.85-7.78 (m, 3 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.80-6.73 (m, 1 H), 4.55-4.35 (bs, 1 H), 3.70-3.50 (bs, 1 H), 3.10-2.90 (m, 3 H), 2.85-2.70 (bs, 1 H), 1.85-1.50 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.35-1.30 (m, 2 H), 1.20-1.00 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 550 [$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

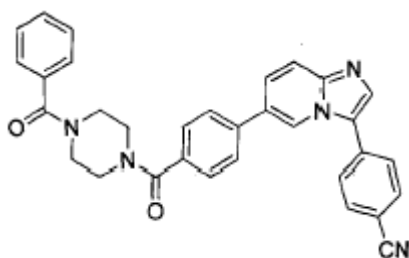
Etapa 2: A 2-(1-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperidin-4-il)etilcarbamato de tert-butilo (70 mg, 0.127 mmol) se agregó 20% de TFA en CHCl_3 (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min luego se concentró bajo presión reducida. To el residuo se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). El orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN/agua/ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(2-aminoetil)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (16 mg, 29%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 2H); ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 171.89, 147.44, 139.93, 136.82, 134.84, 134.71, 134.39, 129.43, 128.81, 128.64, 128.48, 127.81, 126.55, 122.81, 119.50, 118.47, 112.71, 38.53, 35.50, 34.61; MS (ESI) m/z 450 [$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 125: 4-(6-(4-(4-(piridin-4-il)piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



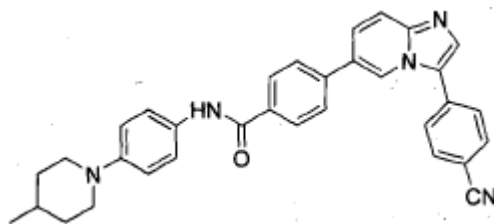
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (129 μ L, 1.18 mmol) y 1-(4-piridinil)-piperazina (58 mg, 0.441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 92:8) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(piridin-4-il)piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (34 mg, 24%, AUC HPLC 96%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) 3.95-3.68 (m, 8H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 168.98, 156.53, 145.76, 140.38, 138.13, 135.11, 134.76, 133.51, 133.19, 127.91, 127.79, 127.10, 125.70, 125.55, 124.46, 121.92, 118.81, 117.81, 109.83, 107.56; MS (ESI) m/z 485 [$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 126: 4-(6-(4-(4-benzoilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



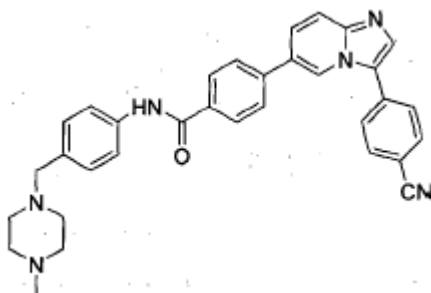
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (100 mg, 0.294 mmol) en DMF (1.5 mL) se agregaron HATU (168 mg, 0.441 mmol), N-metil morfolina (μL , 1.18 mmol) y 1-benzoilpiperazina (67 mg, 0.441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 92:8) para proporcionar 4-(6-(4-(4-benzoilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (75 mg, 50%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.55 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63-7.43 (m, 5H), 4.00-3.40 (m, 8H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 172.90, 172.34, 147.49, 140.29, 136.50, 136.11, 134.87, 134.76, 134.43, 131.43, 129.87, 129.48, 129.22, 128.63, 128.59, 128.21, 127.85, 126.61, 122.92, 119.55, 118.51, 112.76; MS (ESI) m/z 5-12 [$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 127: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(4(4-metilpiperidin-1-il)fenil)benzamida



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 μL , 0.824 mmol) y 4-(4-metilpiperidin-1-il)anilina (47 mg, 0.309 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ fría y los precipitados obtenidos se lavaron adicionalmente con CH_3CN frío para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-(4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)benzamida (17 mg, 17%, AUC HPLC 96%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98-7.91 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 164.93, 145.82, 139.73, 139.29, 137.63, 135.20, 134.03, 133.53, 133.21, 128.37, 127.78, 126.95, 126.70, 125.55, 124.51, 122.08, 120.67, 118.82, 117.85, 109.86. 37.72; MS (ESI) m/z 512 [$\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

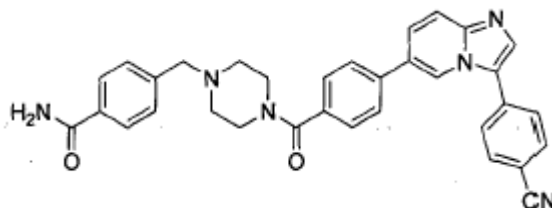
Ejemplo 128: 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 μL , 0.824 mmol) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (51 mg, 0.309 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido

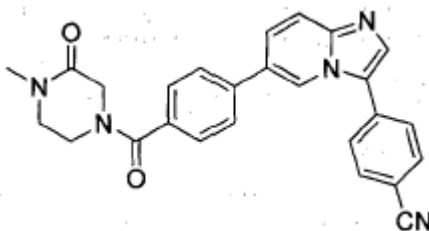
fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (40 mg, 37%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.70-2.40 (m, 8H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 168.12, 147.47, 141.62, 139.17, 135.76, 134.82, 134.74, 134.53, 134.40, 131.08, 129.56, 129.44, 128.49, 128.30, 127.79, 126.61, 122.95, 122.18, 119.51, 118.48, 112.72, 63.14, 55.55, 53.15, 45.65; MS (ESI) m/z 527 [$\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 129: 4-((4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazin-1-il)metil)benzamida



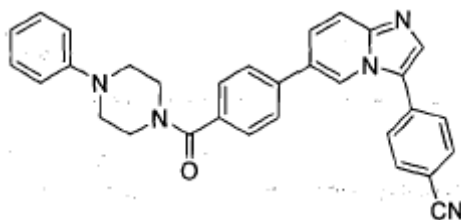
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (113 μL , 0.824 mmol) y 4-(1-piperazinylmetil) benzamida dihidrocloride (72 mg, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C 18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-((4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil) piperazin-1-il)metil)benzamida (7 mg, 7%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 5H), 7.95 (bs, 1H), 7.90-7.80 (m, 5H), 7.96-7.71 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (bs, 2H), 7.34 (bs, 1H), 3.80-3.40 (m, 8H), 2.69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 541 [$\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 130: 4-(6-(4-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 μL , 0.824 mmol) y 1-metilpiperazin-2-ona (37 mg, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 96:4) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (64 mg, 57%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (bs, 1H), 7.97-7.89 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 4.40-4.10 (m, 2H), 4.10-3.60 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 171.72, 147.44, 140.53, 135.51, 134.81, 134.72, 134.38, 129.42, 129.27, 128.56, 128.52, 127.79, 126.58, 122.93, 119.50, 118.47, 112.70, 34.68; MS (ESI) m/z 436 [$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

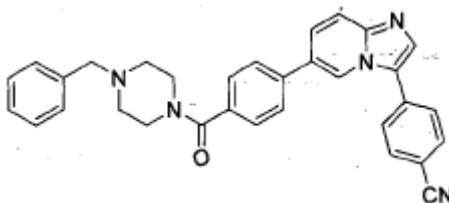
Ejemplo 131: 4-(6-(4-(4-henylpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 μL , 0.824 mmol) y 4-fenilpiperazina (38 mg, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua

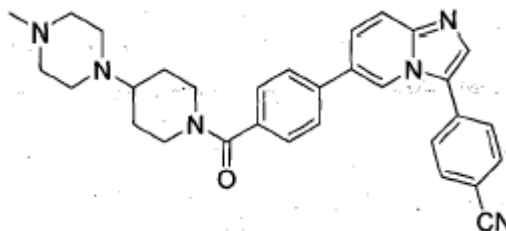
(15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar 4-(6-(4-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (83 mg, 84%, AUC HPLC 98%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 5H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 3.90-3.45 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 168.66, 150.74, 145.77, 137.86, 135.18, 135.10, 133.52, 133.19, 128.99, 127.79, 127.77, 127.09, 125.77, 125.57, 124.45, 121.88, 119.40, 118.81, 117.79, 115.94, 109.81; MS (ESI) m/z 484 [C₃₁H₂₅N₅O + H]⁺.

Ejemplo 132: 4-(6-(4-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



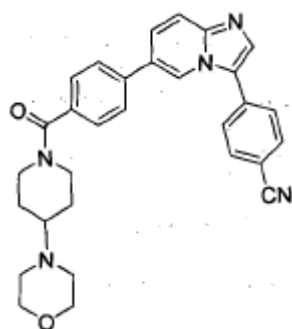
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 µL, 0.824 mmol) y 4-bencilpiperazina (43 mL, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96:4) para proporcionar 4-(6-(4-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (48 mg, 47%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (bs, 1H), 8.03-7.96 (m, 5H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 168.54, 145.75, 137.77, 137.74, 135.28, 135.09, 133.51, 133.18, 128.89, 128.21, 127.76, 127.70, 127.04, 125.75, 125.54, 124.43, 121.83, 118.81, 117.79, 109.80, 61.83; MS (ESI) m/z 498 [C₃₂H₂₇N₅O + H]⁺.

Ejemplo 133: 4-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



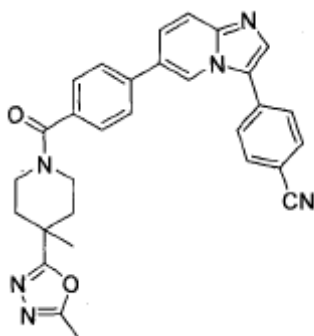
A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (70 mg, 0.206 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregaron HATU (117 mg, 0.309 mmol), N-metil morfolina (90 µL, 0.824 mmol) y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (45 mg, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h luego, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente ACN, agua, ácido fórmico 0.1%) para proporcionar 4-(6-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (23 mg, 22%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (br s, 1H), 7.97-7.90 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 171.87, 140.01, 136.75, 134.89, 134.75, 134.44, 129.48, 128.89, 128.71, 128.53, 127.89, 122.89, 119.56, 118.51, 112.75, 62.65, 55.83, 45.55; MS (ESI) m/z 505 [C₃₁H₃₂N₆O + H]⁺.

Ejemplo 134: 4-(6-(4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



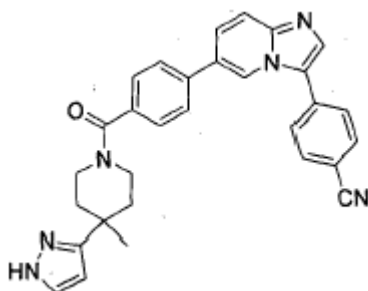
5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (0.2 g, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (0.33 g, 0.88 mmol), N-metil morfolina (0.18 g, 1.76 mmol) y 4-(piperidin-4-il)morfolina (108.4 mg, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) y seguido por HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(6-(4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (140 mg, 50%, AUC HPLC 98.7%) como un sólido blanco; m.p., 131-141°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.6 (s, 1H), 8.05-7.91 (m, 5H), 7.80 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.65-3.56 (m, 5H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.38 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 492.23 [C₃₀H₂₉N₅O₂+ H]⁺.

10 Ejemplo 135: 4-(6-(4-(4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (150 mg, 0.44 mmol) y 2-metil- 5-(4-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol B (105 mg, 0.48 mmol) en DMF(5 mL) se agregó HATU (250 mg, 0.66 mmol) seguido por NMM (0.09 mL, 0.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(6-(4-(4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (60 mg, 27%, AUC HPLC 95.3%) como un sólido blanco, m.p : 150-160°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 5H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.08 (bs, 1H), 3.54 (bs, 1H), 3.31 (bs, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.07 (bs, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 503.34 [C₃₀H₂₆N₆O₂+ H]⁺.

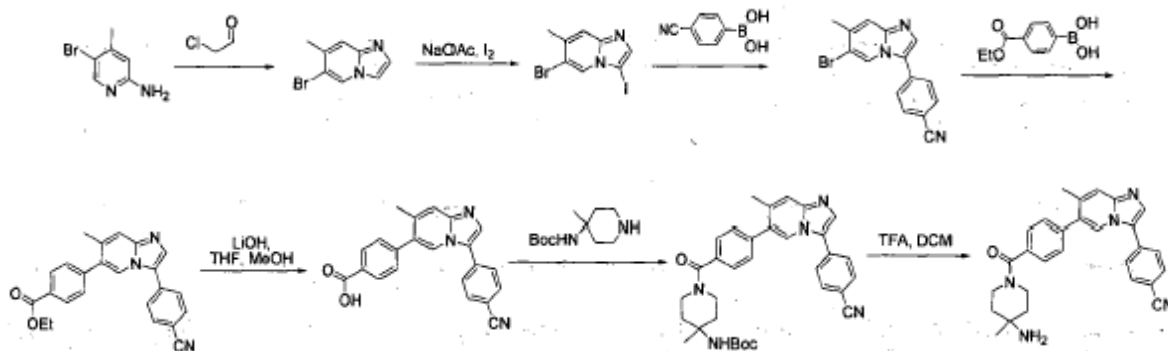
20 Ejemplo 136: 4-(6-(4-(4-metil-4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



25

A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (150 mg, 0.442 mmol) en DMF (5.0 mL) se agregaron HATU (251 mg, 0.663 mmol), N-metil morfolina (0.17 mL, 1.547 mmol) y clorhidrato de 4-metil-4-(1H-pirazol-3-il)piperidina de tert-butilo (126 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 38%, AUC HPLC 97.2%) como un sólido blanco; mp. 223-226°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 6H), 7.57-7.50 (m, 6H), 6.18 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487.5 [C₃₀H₂₆N₆O+H]⁺.

10 Ejemplo 137: 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: Una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (8 g, 42.78 mmol) y cloroacetaldehído (approx.50%wt) solution en agua (27.52 ml, 214 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a 100°C bajo N₂ durante 16 h. El solvente was removed and el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con sat. NaHCO₃ (2X50 ml), agua (2X50 ml), solución salina (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó completamente bajo vacío para proporcionar 6-bromo-7-metilimidazo [1,2-a]piridina (8.5 g, 94%) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.56 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); LC-MS (95%) m/z 211 [C₈H₇BrN₂ + H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 6-bromo-7-metilimidazo(1,2-a)piridina (9 g, 43.0 mmol) y acetato de sodio anhidro (9.52 g, 116.1 mmol) en MeOH (100 mL) a 0°C se agregó yodo (12.0 g, 47.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH para proporcionar 6-bromo-3-yodo-7- metilimidazo[1,2-a]piridina (6 g, 41%) como un sólido gris claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H) 7.49 (s, 1H) 2.50 (s, 3H); MS (ESI) m/z 336.7 [M+H]⁺.

Etapa 3: A la mezcla de 6-bromo-3-yodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridina (5 g,14.9 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (2.41g, 16.4 mmol) y K₃PO₄ (6.32 g, 29.8 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (860 mg, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con agua (2X50 ml) y solución salina (2X50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) para dar 4-(6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (2.72 g, 59%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.82 Hz, 2H),7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI) m/z 312 [M + H]⁺.

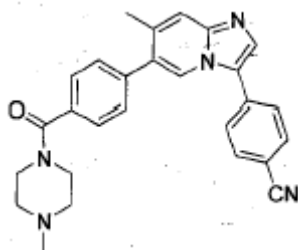
Etapa 4: A una mezcla de 4-(6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (2.7 g, 8.68 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil) fenilborónico (1.85 g, 9.54 mmol), K₃PO₄ (3.68 g, 17.36 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL), se agregó Pd(PPh₃)₄ (501 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h y se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con agua (2X50 ml) y solución salina (2 x 50ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) a 1.6 g (50%) de 4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2- a]piridin-6-il)benzoato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H),8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) 2.1-2.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 353 [M+ H]⁺.

Etapa 5: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato (1.6 g, 3.26 mmol) en THF (20 mL) se agregó LiOH (0.411 g, 9.79 mmol) en agua (15 mL) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La TLC indica la ausencia de SM y formación de una mancha polar. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (900 mg, 64%) como un sólido blancuzco que se utilizó en la siguiente etapa con purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) 2.1-2.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 353 [M+ H]⁺.

Etapa 6: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (250 mg, 0.7 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (400 mg, 1.05 mmol), N-metil morfolina (0.155 mL, 1.4 mmol) y 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (165 mg, 0.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h luego, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (33x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (300 mg, 77%, LC-MS 92%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.41 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 5 H), 7.67 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.79 (bs, 2 H), 3.45 (bs, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.58-1.24 (m, 6 H), 1.09 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 510 [M + H]⁺.

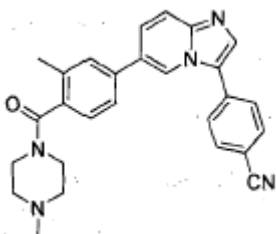
Etapa 7: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (300 mg, 0.546 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (3 mL) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar 4-(6-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 46%, AUC HPLC 95.5%) como un sólido blancuzco; m.p. 124-132°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.41 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 5 H), 7.67 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.79 (bs, 2 H), 3.45 (bs, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.58-1.24 (m, 6 H), 1.09 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 450.31 [C₂₈H₂₇N₅O+H]⁺.

Ejemplo 138: 4-(7-metil-6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (200 mg, 0.566 mmol) en DMF (10.0 mL) se agregaron HATU (322 mg, 0.849 mmol), N-metil morfolina (0.158 mL, 1.132 mmol) y 1-metilpiperazina (0.068 mL, 0.623 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) y seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(7-metil-6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 50%, AUC HPLC 97.6%) como un sólido blancuzco; m.p. 162-164°C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.47 (s, 1 H), 7.85-7.81 (m, 5 H), 7.57-7.53 (m, 5H), 3.83 (bs, 2 H), 3.53 (bs, 2 H), 2.54-2.34 (bm, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 436.27 [C₂₇H₂₅N₅O + H]⁺.

Ejemplo 139: 4-(6-(2-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



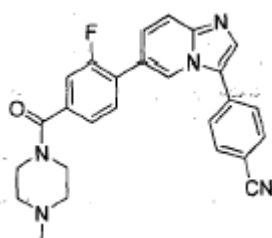
Etapa 1: A una solución de 2-metil-4-bromobenzoico acid (2 g, 9.30 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (1.87g, 18.604 mmol) seguido por adición de HATU (5.3 g, 13.95 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. 1-metilpiperazina (1.39 g, 13.95 mmol) se agregó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (4-bromo-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.9 g, 70%, AUC LC-MS 98%) como un sólido marrón.

Etapa 2: Una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.9 g, 6.39 mmol), Bis(pinacolato) diboro (1.74 g, 6.84 mmol), KOAc (41.88 g, 19.19 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. PdCl₂dppf (140.5 mg, 0.19 mmol) y dppf (106.4 mg, 0.19 mmol) se agregaron y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se

lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona cruda (~1.3 g) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 345.

5 Etapa 3: A una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (3.95 g, 13.33 mmol), (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.3 g, 3.78 mmol), K_3PO_4 (1.6 g, 7.56 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (6 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (218 mg, 0.188 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(2-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (45 mg, AUC HPLC >99%); sólido blanco; m.p. $169\text{--}173^\circ\text{C}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (s, 1 H), 7.85-7.80 (m, 3 H), 7.77-7.72 (m, 2 H), 7.52-7.48 (m, 1 H), 7.39-7.37 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 3.86 (bs, 2 H), 3.31 (bs, 2 H), 2.51 (bs, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33 (s, 5 H); MS (ESI) m/z 436 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 140: 4-(6-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



15

Etapa 1: A una solución de 2-fluoro-4-bromobenzoico acid (1 g, 4.56 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NMM (922 mg, 9.13 mmol) seguido por adición de HATU (2.6 g, 6.85 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (684 mg, 6.85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (4-bromo-2-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.6 g, 100%, LC-MS 87%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 302.

20

Etapa 2: Una mezcla de (4-bromo-3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.6 g, 5.31 mmol), Bis(pinacolato) diboro (1.45 g, 5.68 mmol), KOAc (1.56 g, 15.95 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. PdCl_2dppf (116 mg, 0.159 mmol) y dppf (88.4 mg, 0.159 mmol) se agregaron y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico (900 mg, LC-MS 55%) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

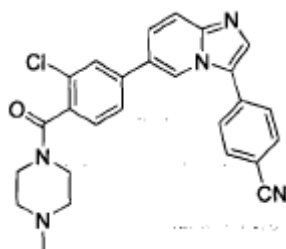
25

Etapa 3: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (400 mg, 1.342 mmol), ácido 2-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilborónico (900 mg, 3.30 mmol), K_3PO_4 (711 mg, 3.35 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12 mL) y agua (3 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77.5 mg, 0.067 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo reducción. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(6-(2-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (35 mg, AUC HPLC 99.56%); m.p. $170\text{--}174^\circ\text{C}$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.77 (s, 1 H), 7.91 (m, 5 H), 7.79-7.66 (m, 3 H), 7.38-7.36 (m, 2 H), 3.80 (bs, 2 H), 3.54 (bs, 2 H), 2.61 (bs, 4 H), 2.40 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 440.40 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

30

35

Ejemplo 141: 4-(6-(3-cloro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

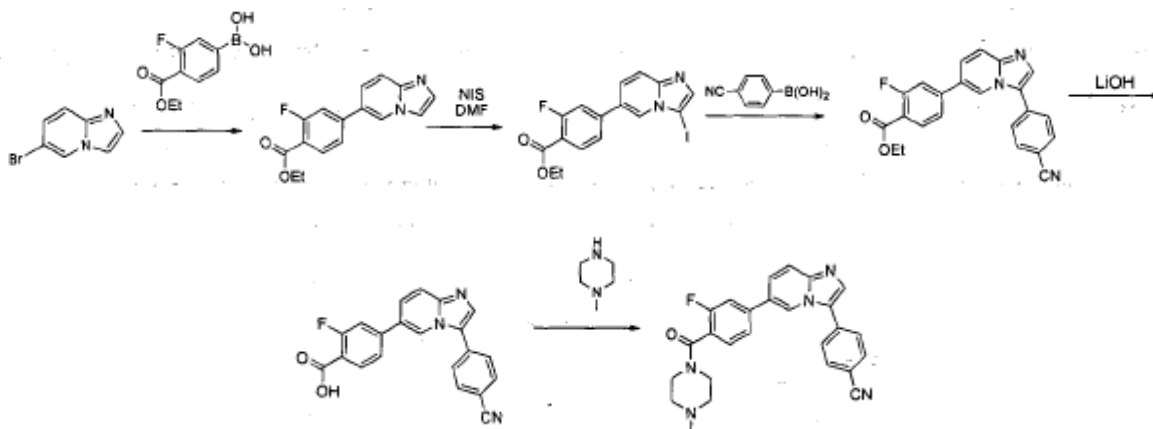


Etapa 1: A una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (436 mg, 1.46 mmol), 3-cloro- ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (500 mg, 1.61 mmol), K_3PO_4 (775 mg, 3.65 mmol) en 1,4-dioxano (14 mL) y agua (3.5 mL), se agregó Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0.0736 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica y se lavó en cambio con agua y solución salina luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener etil 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato (1 g, 90%). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (1 g, 2.49 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) se agregó LiOH (261 mg, 6.23 mmol) en agua (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida luego se diluyó con agua y se acidificó con bisulfato de potasio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, que se secó y se concentró bajo presión reducida para dar 300 mg (38%) de ácido 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (LC-MS 68%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: A una solución de ácido 2-cloro-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (300 mg, 0.80 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NMM (162 mg, 1.60 mmol) seguido por adición de HATU (458 mg, 1.20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (120 mg, 1.21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró para obtener un sólido que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(3-cloro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (60 mg, 24%) como un sólido blancuzco; m.p. 143-157°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1 H), 7.85-7.79 (m, 4 H), 7.73-7.71 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.49-7.38 (m, 3 H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.34 (bs, 2 H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 456.32 [C₂₆H₂₂ClN₅O + H]⁺.

Ejemplo 142: 4-(6-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (1.29 g, 6.091 mmol), K_3PO_4 (3.22 g, 15.22 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), y agua (3 mL) se agregó 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1 g, 5.07 mmol) y se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregó (A-Phos)₂PdCl₂ (293 mg, 0.25 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96.5: 3.5) para proporcionar 2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato (1.16 g, 81%, AUC LC-MS 84%). ¹H,RMN (300 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 9.1 (s, 1 H), 7.9 (m, 2 H), 7.6 (m, 5 H), 4.3 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.3 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 285 (M+1).

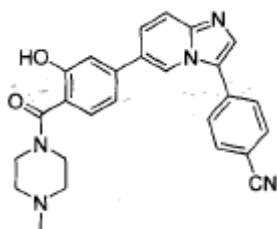
Etapa 2: A una solución de 2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato (1.16 g, 4.10. mmol)) en DMF (20 mL) y se agregó a NIS (1.10 g, 4.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C. Se agregó agua a la mezcla de reacción para inducir precipitación de el producto que se filtró y se secó bajo presión reducida para dar 2-fluoro- 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (1.2 g, 75%, AUC LC-MS 92.5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5 (s, 1 H), 7.8 (m, 6 H), 4.3 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.3 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 410 (M+1).

Etapa 3: A una solución de etil 2-fluoro-4-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato (900 mg, 2.23 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (394 mg, 2.68 mmol), K_3PO_4 (949 mg, 4.47 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), y agua (1 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregó (A-Phos)₂PdCl₂ (129 mg, 0.111 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante durante la noche. TLC indica la ausencia de SM. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 96.5:3.5) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoato de etilo (600 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.9 (s, 1 H), 7.8 (m, 6 H), 4.3 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.3 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 386 (M+1).

Etapa 4: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoato de etilo (600 mg, 1.55 mmol) se disolvió en THF (5 mL), agua (5 mL), EtOH (5 mL) se agregó LiOH (130 mg, 3.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de terminación de la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se agregó a ácido cítrico y se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante recristalización para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico (450 mg, 81%, AUC LC-MS 83.2%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) ppm δ 8.07 (s, 1 H), 7.6 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.4 (m, 4 H), 7.3 (d, J = 11.2 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 358 (M+1).

Etapa 5: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico (450 mg, 1.26 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.28 mL, 2.52 mmol) seguido por adición de HATU (957 mg, 2.52 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (0.138 mL, 1.38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(6-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (150 mg, 27.1%, AUC HPLC 97.4%) como un sólido blancuzco; m.p. 176-185°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.86 (s, 1 H), 8.01 (m, 5 H), 7.84-7.67 (m, 4 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.65 (bs, 2 H), 3.26 (bs, 4 H), 2.37 (bs, 2 H), 2.27 (bs, 4 H), 2.20 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 440 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

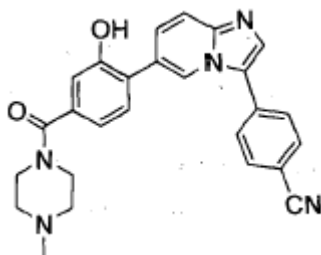
Ejemplo 143: 4-(6-(2-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (3.95 g, 13.33 mmol), (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (4.9 g, 13.61 mmol), K_3PO_4 (5.8 g, 27.22 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) y se agregó agua (20 mL) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (785.9 mg, 0.68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna y mediante HPLC preparativa de 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (54 mg, AUC HPLC 98.1%) como un sólido blancuzco; m.p. 121-134°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (s, 1 H), 7.84-7.71 (m, 4 H), 7.49 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (bs, 2 H), 3.32 (bs, 2 H), 2.61-2.40 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 452 [$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Etapa 2: Una solución de 4-(6-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (600 mg, 1.33 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a 0°C seguido por la adición de BBr_3 (738 mg, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) seguido por extracción con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó en cambio con agua y solución salina luego, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99/1 a 97/3) y por purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(3-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 20%, AUC HPLC 98.7%) como un sólido blancuzco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.00 (m, 4 H), 7.82-7.79 (m, 1 H), 7.64-7.61 (m, 1 H), 7.21-7.15 (m, 3 H), 3.39 (bs, 4 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.18 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 438.2 [$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{KN}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

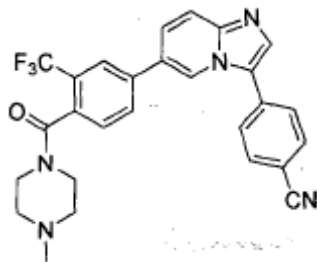
Ejemplo 144: 4-(6-(3-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: Una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (2.38 g, 8 mmol), (3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (2.88 g, 8 mmol), K_3PO_4 (3.4 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (6 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Pd(PPh₃)₄ (462 mg, 0.4 mmol) se agregó y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener 4-(6-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (1 g, 28%, AUC 99.3%) como un sólido blancuzco; m.p. 123-178°C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.72 (s, 1 H), 7.92-7.86 (m, 5 H), 7.70-7.52 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.81-3.56 (br. m, 4 H), 2.60 (bs, 4 H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 452.36 [C₂₇H₂₅N₅O₂ + H]⁺.

Etapa 2: Una solución de 4-(6-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (500 mg, 1.1086 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se enfrió a 0°C seguido por adición de BBr₃ (1.72 g, 6.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se calentó a 40°C durante 30 min. Después de terminación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) seguido por extracción con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 99:1 a 97:3) para proporcionar 4-(6-(2-hidroxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 20%, AUC HPLC 96.8) como un sólido blancuzco; m.p. 263-272°C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 10.20 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.00-7.93 (m, 5 H), 7.76-7.73 (m, 1 H), 7.63-7.60 (m, 1 H), 7.53-7.50 (m, 1 H), 6.96-6.89 (m, 2 H), 3.70-3.35 (m, 4 H), 2.34-(bs, 4 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 438 [C₂₆H₂₃KN₅O₂+H]⁺.

Ejemplo 145: 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



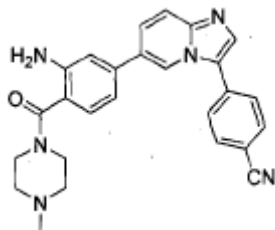
Etapa 1: A una solución de ácido 2-trifluorometil-4-bromobenzoico (1 g, 3.74 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NMM (755 mg, 7.41 mmol) seguido por adición de HATU (2.14 g, 5.61 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (411 mg, 7.41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 100:0 a 60:40) para proporcionar 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.2 g, 91%) como un líquido rojo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 3.79 (bs, 2 H), 3.58 (bs, 2 H), 2.45 (bs, 4 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 352 [M+H]⁺

Etapa 2: A una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.2 g, 3.42 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.04 g, 4.11 mmol), KOAc (1 g, 10.26 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se agregó PdCl₂dppf (75 mg, 0.1 mmol), dppf (56 mg, 0.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanona (600 mg) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (390 mg, 1.3 mmol), (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanona (400 mg, 1 mmol), K_3PO_4 (636 mg, 3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.03 mmol), se agregó y

de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. TLC indica la ausencia de SM. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (40 mg, 8%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo pálido; m.p. 126-131°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (s, 1 H), 7.86-7.83 (m, 5 H), 7.76-7.72 (m, 3 H), 7.51-7.44 (m, 2 H), 3.89 (bs, 1 H), 3.81 (bs, 1 H), 3.26 (bs, 2 H), 2.50 (bs, 2 H), 2.33 (s, 5 H); MS (ESI) m/z 490 [C₂₇H₂₂F₃N₅O + H]⁺.

Ejemplo 146: 4-(6-(3-amino-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

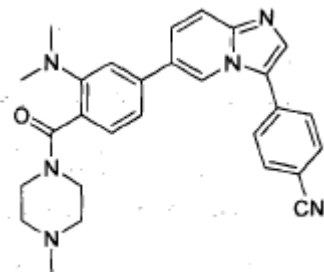


Etapa 1: Una solución de (4-bromo-2-nitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (750 mg, 2.29 mmol), bis(pinacolato) diboro (623 mg, 2.45 mmol), KOAc (675 mg, 6.87 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregó PdCl₂dppf (50 mg, 0.068 mmol), dppf (38 mg, 0.0687 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-metilpiperazin-1-il)(2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (400 mg) como un líquido marrón que se dirige a la masa indicada deseada m/z. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución de (4-metilpiperazin-1-il)(2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) metanona (400 mg, 1.06 mmol), K₃PO₄ (451 mg, 2.13 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. (A-PhoS)₂PdCl₂ (61 mg, 0.053 mmol) se agregó y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C-for 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción para inducir precipitación que se filtró para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/Me-OH 96.5:3.5) para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (340 mg, 68.5%, LC-MS 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.5 (s, 1 H), 8.3 (s, 1 H), 7.8 (s, 4 H), 7.7 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.5 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.9 (bs, 1 H), 3.7 (bs, 1 H), 3.3 (s, 2 H), 2.5 (bs, 2 H), 2.3 (s, 5 H).

Etapa 3: Una solución de 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (340 mg, 0.73 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó HCl (1 mL) y SnCl₂ (492 mg, 2.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. el tratamiento final y la purificación mediante cromatografía de columna da 4-(6-(3-amino-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 99.2%, AUC HPLC >99%) como un sólido blancuzco; m.p. 218-222°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.67 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 5 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.47 (bs, 4 H), 2.31 (bs, 4 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O + H]⁺.

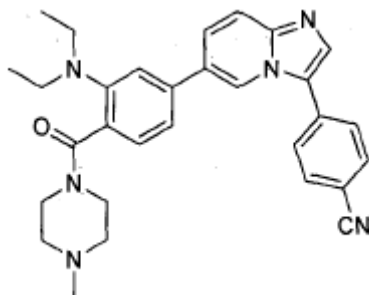
Ejemplo 147: 4-(6-(3-(dietilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



A una solución de 4-(6-(3-amino-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (200 mg) en metanol (20 mL) se agregaron formaldehído (6 mL), y ácido acético (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. NaCNBH₃ (4 eq) se agregó a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener (150 mg, 75%) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(3-(dietilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (90 mg, 45%, AUC

HPLC 97.52%) como un sólido blancuzco; m.p. 161-166°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 6H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.51 (bs, 2H), 2.34 (bs, 6H); MS (ESI) m/z 465 [$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 148: 4-(6-(3-(dietilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



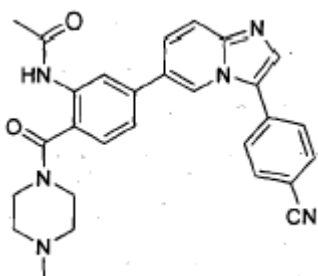
5

A una solución de 4-(6-(3-amino-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (200 mg) en metanol (20 ml) se agregaron acetaldehído (4 mL) y ácido acético (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. NaCNBH_3 (4 eq) se agregó a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaHSO_4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna para obtener el producto deseado (90 mg, 90%) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar 4-(6-(3-(dietilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (70 mg, 31%, AUC HPLC 99.15%) como un sólido blancuzco; m.p. 118-122°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 6H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.26-3.15 (m, 5H), 3.58 (bs, 1H), 2.42 (bs, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.22 (bs, 2H), 1.11 (t, J = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 493 [$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$.

10

15

Ejemplo 149: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)acetamida

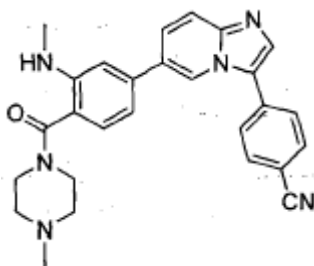


A una solución de 4-(6-(3-amino-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0.45 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron anhídrido acético (70 mg, 0.68 mmol) y piridina (72 mg, 0.91 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con NaHSO_4 ac y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)acetamida (50 mg, 22%, AUC HPLC 96.7%) como un sólido blancuzco; m.p. 156-172°C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (s, 5H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.6 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.25 (bs, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

20

25

Ejemplo 150: 4-(6-(3-(metilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



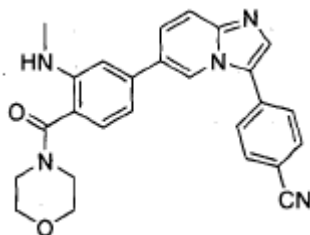
Etapa 1: A una solución de metilamina (2 M en THF, 128 mL, 255 mmol) en THF (23 mL) a 0°C se agregó n-butil litio (2.5 M en hexanos, 80 mL, 201 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y luego se transfirió a través de cánula a una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5 g, 22.8 mmol) en THF (5 mL) a -78°C. La reacción se agitó durante 30 minutos before it se detuvo a -78°C con 270 mL de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo acetato de etilo (4X200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (sílice, eluyente 100% de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 93:7) para dar ácido 4-bromo-2-(metilamino)benzoico (1.83 g, 35%, LC-MS 94%) como un sólido naranja claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H); LC-MS m/z 230 [M]⁺.

Etapa 2: A una solución de ácido 4-bromo-2-(metilamino)benzoico (1 g, 4.38 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NMM (664 mg, 6.57 mmol) seguido por adición de HATU (2.49 g, 6.57 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-metilpiperazina (486 mg, 4.81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo to éter de petróleo/EtOAc 60/40) para proporcionar (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0.8 g, 60%, LC-MS 68%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.3 (bs, 1H), 3.61 (bs, 4H), 2.54 (bs, 4H). LC-MS m/z 312 [M]⁺.

Etapa 3: A una solución de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0.8 g, 2.564 mmol) 1,4-dioxano (20 mL), se agregaron en forma secuencial bis(pinacolato)diboro (716 mg, 2.82 mmol), KOAc (544 mg, 5.56 mmol), PdCl₂dppf (56 mg, 0.076 mmol) y dppf (42 mg, 0.076 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-(metilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona como un líquido marrón (700 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: Una solución de (2-(metilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperEP 2 831 079 B1 azin-1-il)metanona (300 mg, 1.01 mmol), (2-(metilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino)metanona (400 mg, 1.1 mmol), K₃PO₄ (428 mg, 2.02 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se desgasificó con argón durante 30 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h bajo atmósfera de argón, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) seguido por HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(6-(3-(metilamino)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (145 mg, 26%, AUC HPLC 99.2%) como un sólido marrón claro; m.p. 128-133°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.5 (s, 1H), 7.84-7.54 (m, 6H), 7.54-7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.67 (bs, 4H), 2.88 (d, J = 0.08 Hz, 3H), 2.44 (bs, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 451.1 [C₂₇H₂₆N₆O + H]⁺.

Ejemplo 151: 4-(6-(3-(metilamino)-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de metilamina (2M en THF, 128 mL, 255 mmol) en THF (23 mL) a 0°C se agregó lentamente n-butil litio (2.5M en hexanos, 80.3 mL, 201 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y luego se transfirió a

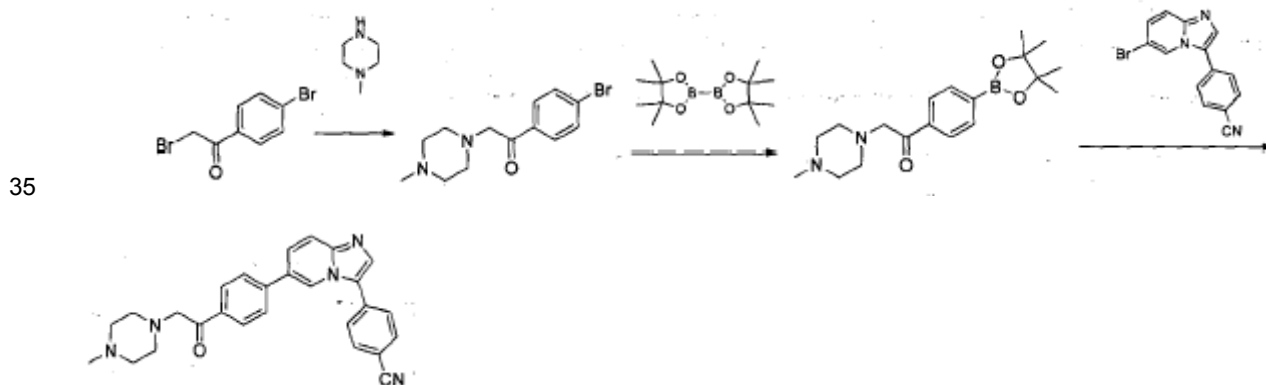
través de cánula a una solución de ácido 4-bromo-2- fluorobenzoico (5 g, 22.8 mmol) en THF (5 mL) a -78°C. La reacción se agitó durante 30 minutos antes se detuvo a -78°C con 270 mL de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4X200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluyente 100% de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 93:7) para dar ácido 4-bromo-2-(metilamino)benzoico (1.83 g, 35%, LC-MS 94%) como un sólido naranja claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H); LC-MS m/z 230.8 [M]⁺.

Etapa 2: A una solución de ácido 4-bromo-2-(metilamino)benzoico (1 g, 4.38 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NMM (664 mg, 6.57 mmol) seguido por HATU (2.49 g, 6.57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó morfolina (419 mg, 4.81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente 100% de Éter de petróleo a éter de petróleo/EtOAc 40:60) para proporcionar 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona (1.2 g, 92%, AUC LC-MS 88%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (bs, 1H), 3.84-3.61 (m, 8H), 2.94 (d, J = 4.4 Hz, 3H). LC-MS m/z 299 [M]⁺.

Etapa 3: A una solución de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)(morfolino)metanona (1.2 g, 4.02 mmol), Bis(pinacolato) diboro (1.12 g, 4.42 mmol), se agregaron KOAc (1.18 g, 12.06 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó PdCl₂(dppf) (87 mg, 0.12 mmol) y dppf (66 mg, 0.12 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-(metilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino)metanona (800 mg) como un líquido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: A una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (300 mg, 1.013 mmol), (2-(metilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino)metanona (385 mg, 1.1 mmol), K₃PO₄ (428 mg, 2.02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL), se agregó Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h luego, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) seguido por HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(6-(3-(metilamino)-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (4.5 mg, 10.2%, AUC HPLC 94.67%) como un sólido blancuzco; m.p. 302-307°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.5 (s, 1H), 7.84-7.54 (m, 6H), 7.54-7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.70-3.79 (m, 8H), 2.88 (d, J = 2.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 436.1 [C₂₆H₂₃KN₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 152: 4-(6(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (2.5 g, 8.99 mmol) en ACN (30 mL) se agregó K₂CO₃ (2.5 g, 17.3 mmol) seguido por 1-metilpiperazina (1.17 g, 11.69 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se pasó a través de un tapón de gel de sílice utilizando 10% de MeOH en CHCl₃ como eluyente y se concentró para proporcionar 1-(4-bromofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona 1 (500 mg, 40%, LC-MS-84%) como un sólido amarillo.

Etapa 2: A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (250 mg, 0.84 mmol), bis(pinacolato) diboro (278 mg, 1.09 mmol), KOAc (323 mg, 3.29 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregaron PdCl₂(dppf) (18.5 mg, 0.02

mmol) y dppf (14 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La masa directa indica el m/z deseado. La mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin aislamiento.

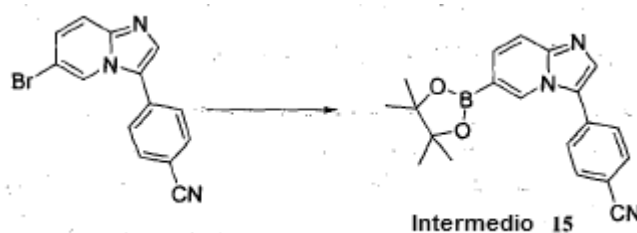
5 Etapa 3: A una mezcla de (4-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (1.2 g, 3.48 mmol), 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocnitrilo (1.24 g, 4.18 mmol), K₃PO₄ (2.21 g, 10.44 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (3 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocnitrilo (150 mg, 15%, AUC HPLC 95.07%) como un sólido amarillo, m.p: 93-98°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 6H), 7.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67-2.62 (m, 8H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O+H]⁺.

10

Los siguientes compuestos en la tabla adelante se prepararon siguiendo un procedimiento similar a aquel utilizado en la etapa 3 del ejemplo 152

Ej. #	Éster de borato	Compuesto	Caracterización
153			(200 mg, 22.9%, AUC HPLC 99.03%) como un sólido blancuzco, m.p: 215-218°C. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 8.67 (s, 1H), 7.96-8.03. (m, 5H), 7.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 2.32 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 [C ₂₆ H ₂₂ ClN ₅ O+H] ⁺ .
154			(150 mg, 16.9%, AUC HPLC 98.91%) como un sólido blancuzco, m.p: 188-191°C. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 4H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 3.31 (bs, 4H), 2.31 (s, 7H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436 [C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O + H] ⁺
155			(100 mg, 23.5%, AUC HPLC 99.85%) como un sólido blancuzco, m.p: 195-197°C. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 2.60-2.34 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 490 [C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₅ O+H] ⁺
156			(120 mg, 37.7%, AUC HPLC 98.77%) como un sólido blancuzco, m.p: 140°C. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ(ppm) 8.46 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 6H), 7.51 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (bs, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.84 (d, J = 4.81 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423 [C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₂ + H] ⁺

Ej.	Éster de borato	Compuesto	Caracterización
157			(45 mg, 50%, AUC HPLC 96.9%) como un sólido blanco; m.p. 109-113°C. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.71 (m, 6H), 7.50-7.43 (m, 4H), 4.92-4.75 (m, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.50 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 506 [C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ +H] ⁺
158			(120 mg, 20%, AUC HPLC 95.96%) como un sólido blancuzco; m.p. 169-174°C. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 6H), 7.49 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (br. s, 4H), 3.42 (br. s, 2H), 3.35 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 437 [C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ - H] ⁺

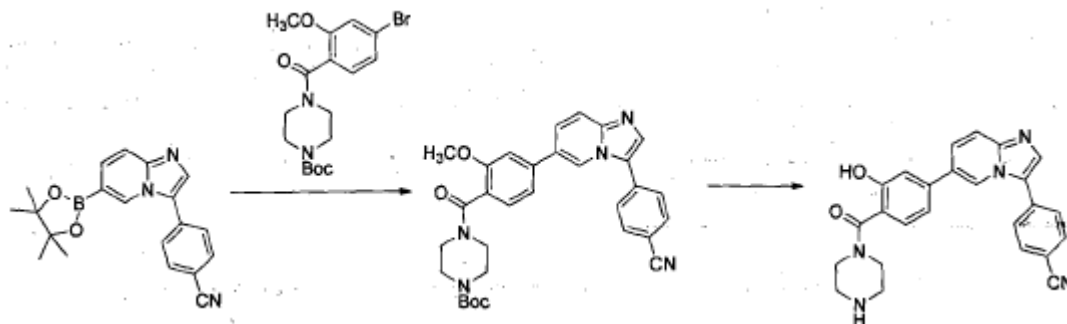


Intermedio 15: 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

5 Una solución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (450 g, 1.51 mmol), Bis(pinacolato)diboro (410 mg, 1.61 mmol), KOAc (444 mg, 4.53 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregó PdCl₂dppf (33 mg, 0.045 mmol), dppf (25 mg, 0.045 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo como un líquido marrón que se utilizó en la

10 siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) *m/z* 346 [M+H].

Ejemplo 159: 4-(6-(3-hidroxi-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



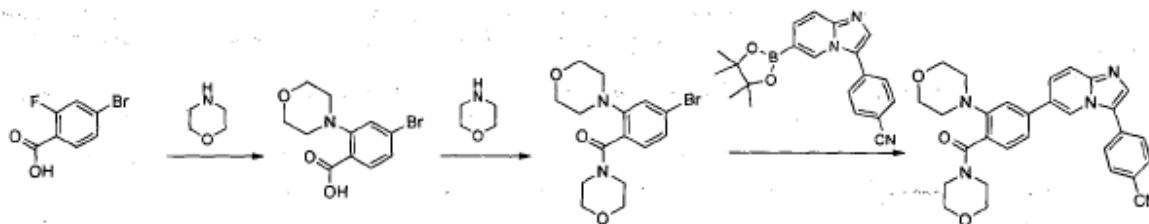
15 Etapa 1: A una solución de ácido 2-metoxi-4-bromobenzoico (1 g, 4.32 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.97 mL, 8.65 mmol) seguido por HATU (2.46 g, 6.49 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó N-Boc-piperazina (886 mg, 4.76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1.7 g, 95%, LC-MS

92%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.29 (s, 1H), 7.17 (q, J= 11.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.5 (bs, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 398/401 [$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$] $^+$.

5 Etapa 2: Una mezcla de 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (649 mg, 1.62 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo (468 mg, 1.35 mmol), K_3PO_4 (862 mg, 4.06 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh $_3$) $_4$ (78 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 50%, LC-MS 87%) como un sólido.

15 Etapa 3: A una solución de 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) enfriado a 0°C, se agregó BBr_3 (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de NaHCO_3 ac. saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/ CHCl_3 5:95) seguido por HPLC preparativa para dar 4-(6-(3-hidroxi-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo (50 mg, 63%, AUC HPLC 96.65%) como un sólido blanco, m.p.: 170-175°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.0 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (s, 5H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.51 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.63 (s, 4H); MS (ESI) m/z 422.0 [$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ - H].

Ejemplo 160: 4-(6-[3-(morfolin-4-il)-4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo

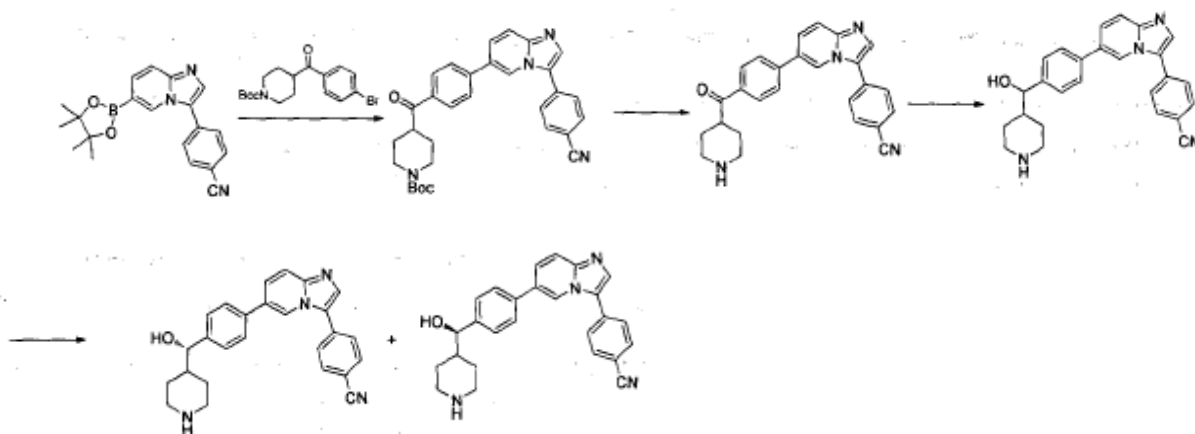


25 Etapa 1: A una solución de ácido 2-fluororo-4-bromobenzoico (1 g, 4.56 mmol) en DMF (6 mL) se agregó K_2CO_3 (1.26 g, 9.13 mmol) seguido por morfolina (0.47 g, 5.47 mmol) a temperatura ambiente y reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 20 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (20 mL) y se acidificó con HCl 1N (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 4-bromo-2-(morpholin-4-il)benzoico (700 mg, 90%, LC-MS 95%).

30 Etapa 2: A una solución de 4-bromo-2-morfolinobenzoico acid (700 mg, 2.46 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (0.49 g, 4.91 mmol) seguido por HATU (1.39 g, 3.68 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó morfolina (0.25 g, 2.94 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (4-bromo-2-morfolinofenil)(morfolino)metanona (600 mg, LC-MS 86%).

35 Etapa 3: A una mezcla de (4-bromo-2-morfolinofenil)(morfolino)metanona (400 mg, 1.12 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo (470 mg, 1.35 mmol), K_3PO_4 (478 mg, 2.25 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), y se agregó agua (1 mL) Pd(PPh $_3$) $_4$ (50 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-(6-[3-(morfolin-4-il)-4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo (50 mg, 20%, AUC HPLC 99.20%) como un sólido blancuzco; m.p.: 237-240°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 8H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 2H); MS (ESI) m/z 494 [$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ +H].

Ejemplos 161 a y b: 4-(6-(3-hidroxi-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzoniitrilo



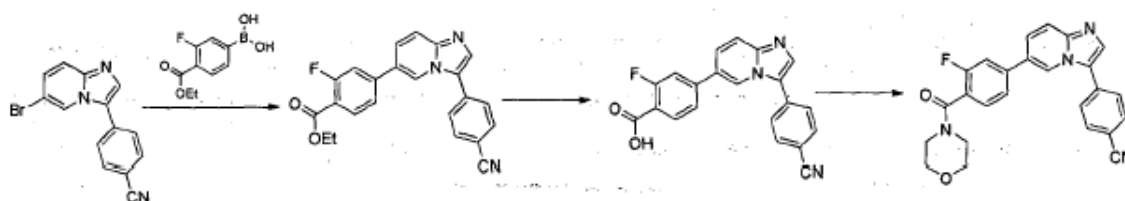
5 Etapa 1: A una solución de (4-bromofenil)(piperidin-4-il)metanona (600 mg, 2.23 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó (Boc)₂O (561 mg, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró. Los residuos se recrystalizaron de metanol para dar 4-(4-bromobenzoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (650 mg, 74.5%, LC-MS 98%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.59 (m, 3H), 3.02 (bs, 2H), 1.92 (bs, 2H), 1.75 (bm, 2H), 1.46 (bs, 9H); MS (ESI) m/z 370 [C₁₇H₂₂BrNO₃+2]⁺.

10 Etapa 2: Una mezcla de 4-(4-bromobenzoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (599 mg, 1.62 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (468 mg, 1.35 mmol), K₃PO₄ (862 mg, 4.06 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 28%, LC-MS 39.6%) como un sólido.

15 Etapa 3: 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg) se trató con HCl en 1,4-dioxano (5 mL) a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/CHCl₃ 5:95) seguido por HPLC preparativa para suministrar 4-(6-(4-(piperidina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 25%, AUC HPLC 98.84%) como un sólido blanco, m.p: 129-133°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.87 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 4H), 7.95-7.87 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.34 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 10.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 407 [C₂₆H₂₂N₄O+H].

25 Etapa 4: A una solución de 4-(6-(4-(piperidina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il) (20 mg, 0.04 mmol) en MeOH (5 mL) se enfrió a 0°C se agregó NaBH₄ (37 mg, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/CHCl₃ 5:95) seguido por HPLC preparativa para dar 4-(6-(4-(hidroxil(piperidin-4-il)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 25%, AUC HPLC 97%) como un sólido blanco. El compuesto racémico se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar ambos enantiómeros como sólido blancos. Primer enantiómero (ejemplo 161a) (10 mg, 30%, AUC HPLC 98%, chiral HPLC 99.6%) y second enantiómero (ejemplo 161b) (15 mg, AUC HPLC 98%, chiral HPLC 95.3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.83-7.71 (m, 6H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 12.48 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 9.6 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.80 (bs, 2H), 1.40 (d, J = 12.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 409 [C₂₆H₂₄N₄O+H]⁺.

Ejemplo 162: 4-(6-(3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

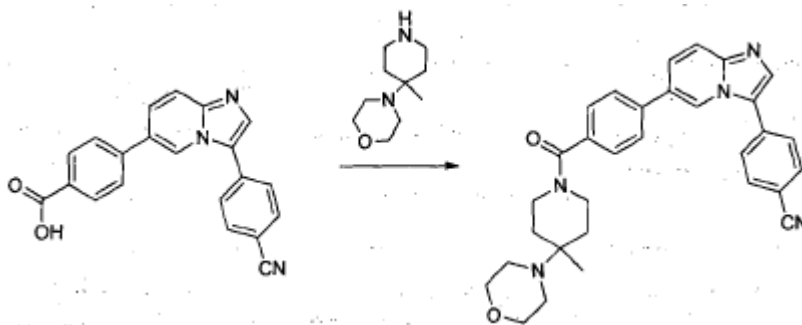


5 Etapa 1: A una mezcla de ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (400 mg, 1.34 mmol), 4-6-bromoimidazo[1,2a]piridin-3-il)benzocitrilo (313 mg, 1.47 mmol), K_3PO_4 (853 mg, 4.02 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se agregó agua ($A-Phos$) $_2PdCl_2$ (77 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante durante la noche bajo argón. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con etilacetato y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/ $CHCl_3$ 10:90) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoato de etilo (350 mg, 67.8%, LC-MS 98.5%). 1H RMN; (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.91 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 6H), 7.83-7.79 (m, 4H), 4.3 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.3 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 386 [$C_{23}H_{16}FN_3O_2+H$] $^+$.

10 Etapa 2: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoato de etilo (350 mg, 0.90 mmol) en 15 mL de THF/ H_2O / $EtOH$ 1:1:1 se agregó LiOH (76 mg, 1.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con ácido cítrico, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante recristalización para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico (200 mg, 61.7%, LC-MS 95.7%).

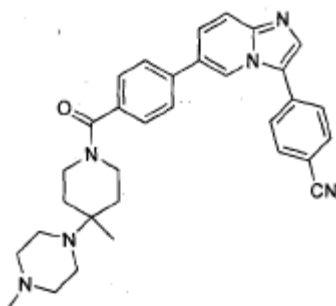
15 Etapa 3: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico (200 mg, 0.56 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.12 mL, 1.12 mmol) seguido por HATU (319 g, 0.84 mmol) y se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción, morfolina (0.05 g, 0.61 mmol) se agregó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(6-(3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (100 mg, 42%, AUC HPLC 99.33%) como un sólido blanco, m.p: 115-135°C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.39 (s, 2H); MS (ESI) m/z 427.35 [$C_{25}H_{19}FN_4O_2+H$] $^+$.

Ejemplo 163: 4-(6-(4-(4-metil-4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo



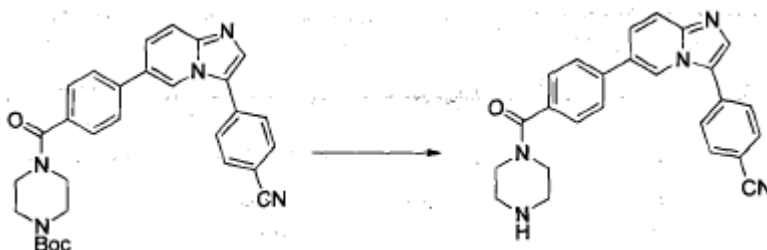
25 Una mezcla de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (250 mg, 0.73 mmol), 4-(4-metilpiperidin-4-il)morfolina (149 mg, 0.81 mmol) en DMF (10 mL) se agregó HATU (41 mg, 1.10 mmol) y NMM (0.16 mL, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar of 4-(6-(4-(4-metil-4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (60 mg, 16%, AUC HPLC 97.67%) como un sólido blancuzco, m.p: 238-242°C. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.00 (s, 5H), 7.82-7.72 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (bs, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 1.82 (bs, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.39 (bs, 2H), 0.90 (s, 3H); MS (ESI) m/z 506.46 [$C_{31}H_{31}N_5O_2+H$].

Ejemplo 164: 4-(6-(4-(4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo



5 A una mezcla de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (250 mg, 0.73 mmol), 1-metil- 4-(4-metilpiperidin-4-il)piperazina (159 mg, 0.81 mmol) en DMF (5 mL) se agregó HATU (419 mg, 1.10 mmol), seguido por NMM (0.16 mL, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(6-(4-(4-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 26%, AUC HPLC 98.77%) como un sólido blanco, m.p: 262-267°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 6H), 7.57-7.50 (m, 5H), 4.01 (bs, 1H), 3.55 (bs, 2H), 3.37 (bs, 1H), 2.55-2.45 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (bs, 1H), 1.77 (bs, 1H), 1.51 (bs, 1H), 1.42 (bs, 1H), 0.97 (s, 3H); MS (ESI) m/z 519 [C₃₂H₃₄N₆O+H].

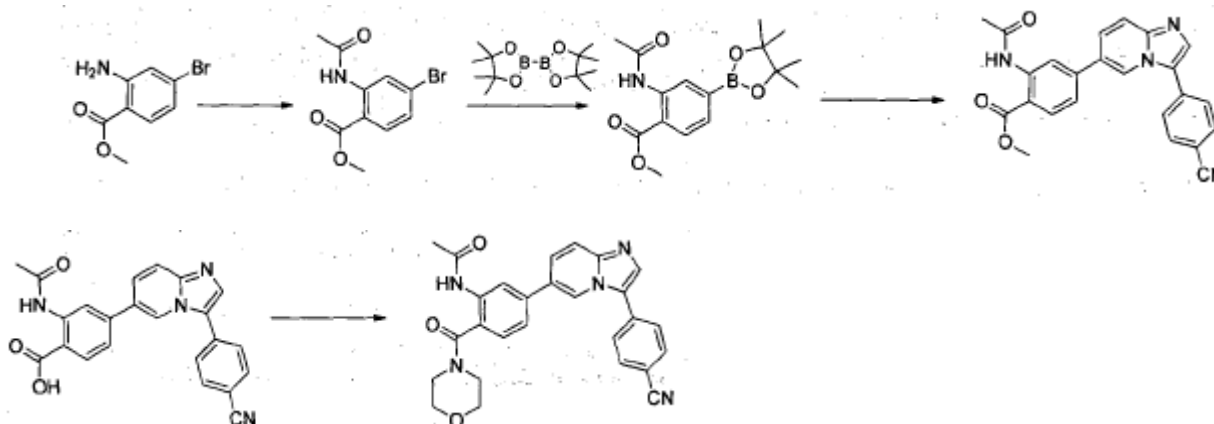
10 Ejemplo 165: 4-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazon[2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



15 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (0.25 g, 0.74 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron HATU (0.419 g, 1.1 mmol), N-metil morfolina (0.15 g, 1.47 mmol) y piperidina- 4-carboxilato de tert-butilo A (0.15 g, 0.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazina-1- carboxilato de tert-butilo (0.23 g, LC-MS 92%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.72 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 5H), 3.7-3.46 (m, 8H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 508 [C₃₀H₂₉N₅O₃+H]⁺.

20 Etapa 2: Una solución de ácido clorhídrico en Éter se agregó en forma de gotas a 4-(4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil) piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.23 g, 0.45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Éter se evaporó bajo presión reducida y se basificó con solución de NaHCO₃ saturada. El sólido formado de esta manera se filtró para proporcionar 4-(6-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 43.3%, AUC HPLC 95.22%) como un sólido blancuzco, m.p: 88-98°C. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 6H), 7.59-7.51 (m, 5H), 3.84 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 3.05-2.8 (m, 4H), 1.62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 408.2 [C₂₅H₂₁N₅O+H]⁺

Ejemplo 166: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida



30 Etapa 1: A una solución de 2-acetamido-4-bromobenzoato de metilo (1 g, 4.37 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TEA (0.873 g, 8.6 mmol) seguido por cloruro de acetilo (0.406 g, 5.21 mmol) a 0°C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-acetamido-4-bromobenzoato de metilo (600 mg, 51%) como un sólido blanco.

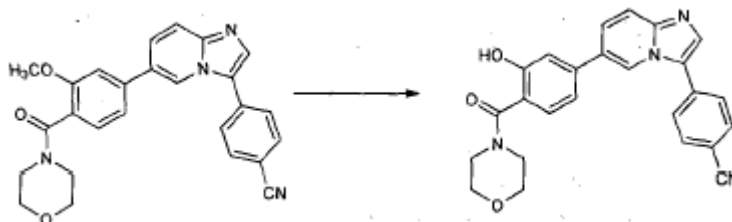
Etapa 2: A una solución de 2-acetamido-4-bromobenzoato de metilo (0.6 g, 2.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.61 g, 2.435 mmol), KOAc (0.65g, 6.64 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregaron Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0.066 mmol), P(Cy)₃ (60 mg, 0.066 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (600 mg, LC-MS 70%) como un sólido verde que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: A una mezcla de 2-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.6 g, 1.87 mmol), 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (0.4 g, 1.34 mmol), K₃PO₄ (0.57 g, mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), y se agregó agua (1 mL) Pd(PPh₃)₄ (40 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche y se concentró para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente Me- OH/CHCl₃ 3.5: 96.5) para proporcionar 2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de metilo (350 mg, 63%, LC-MS 85%)

Etapa 4: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-formamidobenzoato de metilo (350 mg, 0.85 mmol) en 10 mL de THF: H₂O: EtOH (1:1:1) se agregó LiOH (72 mg, 1.723 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida luego se agregó agua (10 mL) a la mezcla de reacción, el sólido resultante se filtró para dar ácido 2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (200 mg, LC-MS 92%) como un sólido blanco.

Etapa 5: A una solución de ácido 2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (200 mg) en DMF (6 mL) se agregó NMM (0.178 g, 1.76 mmol) seguido por HATU (0.59 g, 1.56 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó morfolina (92 mg, 1.06 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida (151 mg, AUC HPLC 96.2%) of como un sólido amarillo pálido: mp 150-153°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 6H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (bs, 8H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 466 [M+1]

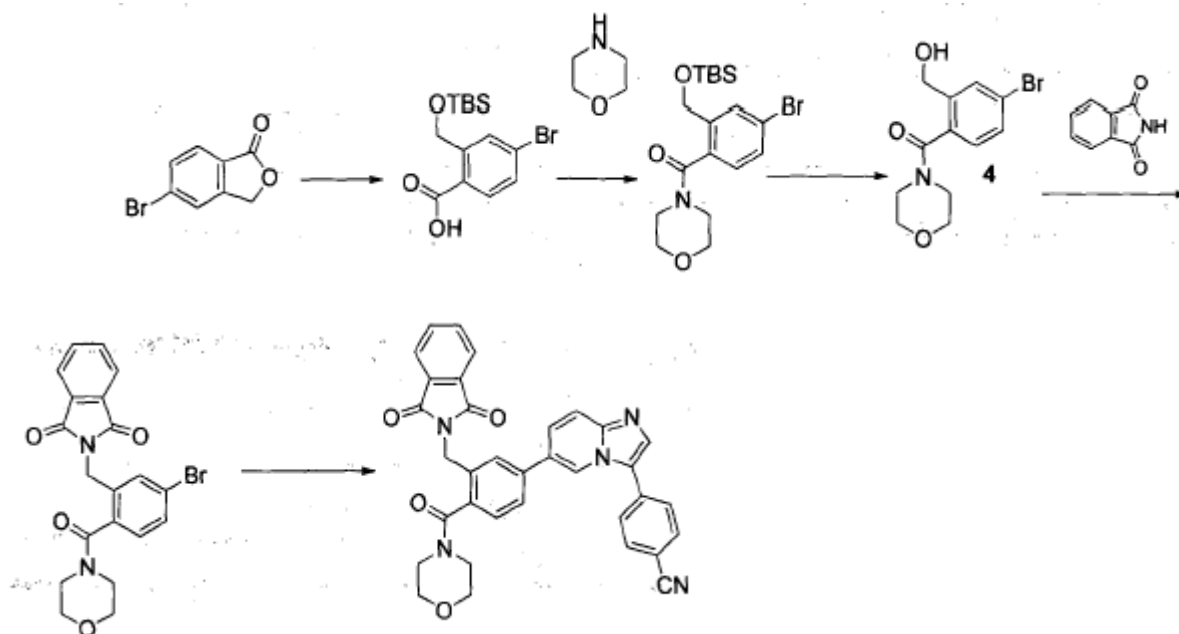
Ejemplo 167: 4-(6-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una mezcla de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (400 mg, 1.35 mmol), (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(morfolino)metanona (562 mg, 1.62 mmol), K₃PO₄ (572 mg, 2.7 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) y se agregó agua (20 mL) Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0.068 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(6-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 20%, AUC HPLC 95.96%) como un sólido blancuzco; m.p. 169-174°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 6H), 7.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (bs, 4H), 3.42 (b s, 2H), 3.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₂N₄O₃-H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 4-(6-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 0.273 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) enfriado a 0°C se agregó BBr₃ (136 mg, 0.547 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de NaHCO₃ ac. saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(6-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (80 mg, 72%, AUC HPLC 98.42%) como un sólido blancuzco. mp 104-106°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (m, 5H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27-7.54 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.59-3.26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 425 [C₂₅H₂₀N₄O₃ + H]⁺.

Ejemplo 168: 4-(6-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: Una solución de 5-bromoisobenzofurano-1(3H)-ona (5 g, 23.47 mmol) y KOH (1.58 g, 28.17 mmol) en MeOH (100 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. Se eliminó el MeOH y el residuo se disolvió en DMF (30 mL) y se trató con imidazol (4.79 g, 70.41 mmol) y cloruro de tert-butil dimetil sililo (7.07 g, 46.94 mmol) a 0°C y reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío. El residuo crudo se disolvió en MeOH (15 mL) y THF (15 mL) y luego se trató con solución acuosa de K₂CO₃ (6.47 g, 46.94 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se diluyó con agua (60 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 5-6 con solución saturada de ácido cítrico. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío para proporcionar ácido 4-bromo-2-((tert-butildimetilsililo)metil)benzoico (4 g, 49%, LC-MS 90.5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.62 (d, J= 8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.48 (s, 6H); MS (ESI) m/z 346 [C₁₄H₂₁BrSiO₃+H]⁺.

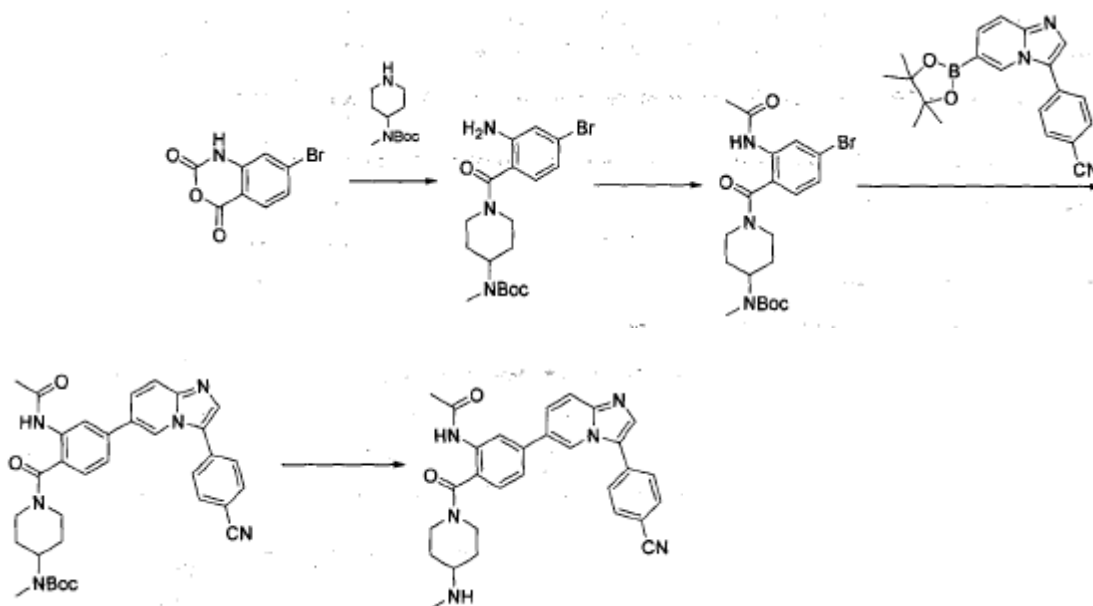
15 Etapa 2: A una solución de ácido 4-bromo-2-((tert-butildimetilsililo)metil)benzoico (3 g, 8.69 mmol) en DMF (20 mL) se agregaron HATU (4.95 g, 13.03 mmol), N-metil morfolina (1.75 g, 17.38 mmol) y morfolina (0.9 g, 10.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc 70:30) para proporcionar (4-bromo-2-((tert-butildimetilsililo)metil)fenil)(morfolino) metanona (1 g, 28%, LC-MS 98.56%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H), 3.77 (bs, 4H), 3.58 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 415 [C₁₈H₂₂BrNSiO₃+H]⁺.

25 Etapa 3: A una solución de (4-bromo-2-((tert-butildimetilsililo)metil)fenil)(morfolino) metanona (1 g, 2.41 mmol) en THF (10 mL) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio en THF (solución 1M en THF, 4.83 mL, 4.83 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc 30:70) para proporcionar (4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (570 mg, 79%, LC-MS 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.78 (bs, 4H), 3.60 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 301.15 [C₁₂H₁₄BrNO₃+H]⁺.

35 Etapa 4: A una solución de (4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)(morfolino)metanona (2.8 g, 9.33 mmol), ftalimida (1.5 g, 10.26 mmol) y trifetil fosfina (3.66 g, 13.99 mmol) en THF (30 mL) se agregó DEAD (2.43 g, 13.99 mmol) en forma de gotas a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente hexano/EtOAc 70:30) para proporcionar 2-(5-bromo-2-(morfolino-4-carbonil)encil)isoindolina-1,3-diona (2 g, LC-MS 39%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5: A una mezcla de 2-(5-bromo-2-(morfolina-4-carbonil)encil)isoindolina-1,3-diona 5 (540 mg, 1.26 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (521 mg, 1.51 mmol), K_3PO_4 (534 mg, 2.52 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (72.7 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ 97:3) para proporcionar 4-(6-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (250 mg, 35%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo claro; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 7.86-7.64 (m, 10H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.03-4.97 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.40 (s, 2H); MS (ESI) m/z 568 [$C_{34}H_{25}N_5O_4 + H$] $^+$;

Ejemplo 169: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil) acetamida



Etapa: 1 a una solución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (2.5 g, 11.57 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó bis(triclorometil) carbonato a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y se lavó con hexano para proporcionar 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2.3 g, 82%, LCMS 99%) como un sólido blancuzco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 242 [$C_8H_4BrNO_3 + H$] $^+$.

Etapa 2: A una solución de 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (400 mg, 1.65 mmol), metil(piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (389 mg, 1.81 mmol) en DMF (5 mL) se agregó DMAP (20 mg, 0.16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con n-pentano para proporcionar 1-(2-amino-4-bromobenzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (670 mg, 98%, LC-MS 94%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 412/414 ($C_{18}H_{26}BrN_3O_3$) $^+$.

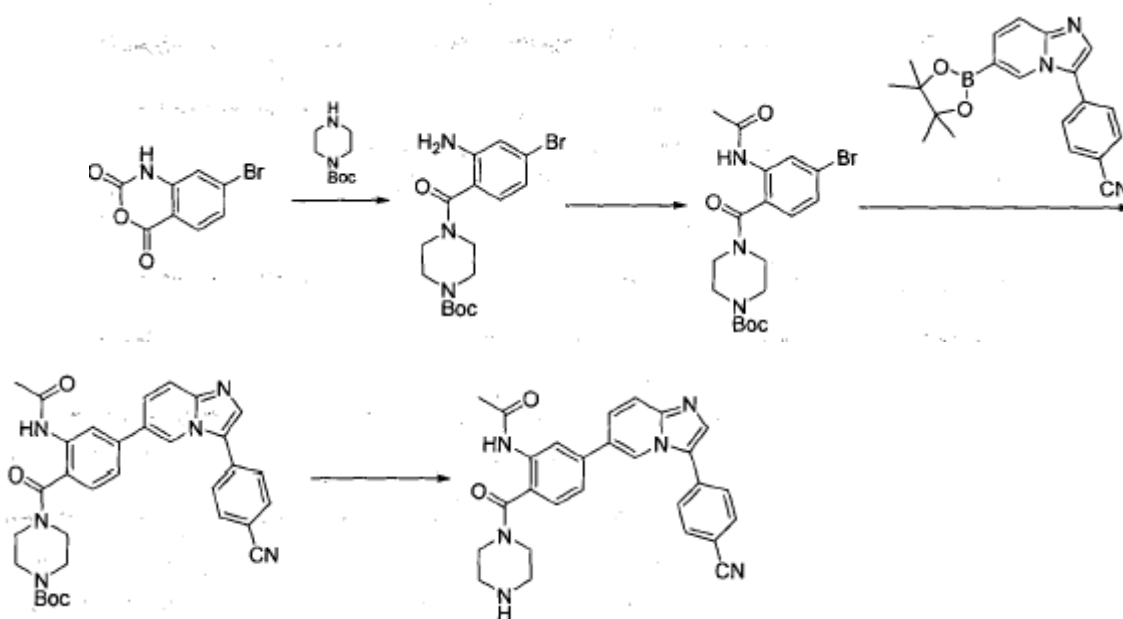
Etapa 3: A una solución de 1-(2-amino-4-bromobenzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (0.73 g, 1.78 mmol) en DCM (10 mL) se agregó trietilamina (0.74 mL, 5.34 mmol). Se agregó cloruro de acetilo (0.19 mL, 2.67 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con n-pentano para proporcionar 1-(2-acetamido-4-bromobenzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (650 mg, 80.5%, LC-MS 92.5%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 554/556 ($C_{20}H_{28}BrN_3O_4$) $^+$.

Etapa 4: A una mezcla de 1-(2-acetamido-4-bromobenzoil)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (215 mg, 0.47 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzocitrilo (196.8 mg, 0.57 mmol), K_3PO_4 (201 mg, 0.95 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (27.4 mg, 0.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celita y se lavó con 10% de MeOH en $CHCl_3$ y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para

obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar 1-(2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoi)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (210 mg, 75%, LC-MS 61%) como un sólido amarillo claro.

5 Etapa 5: A una solución de 1-(2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoi)piperidin-4-il(metil)carbamato de tert-butilo (200 mg, 0.33 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (1.2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró bajo presión reducida y se basificó con solución de NaHCO_3 saturada. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(4-(metilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)acetamida (30 mg, 18%, AUC HPLC 95.9%) como un sólido amarillo pálido. m.p. 147-151°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.84-7.73 (m, 6H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.44 (s, 2H); MS (ESI) m/z 493.05 [$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 170: N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperazina-1-carbonil)fenil)acetamida



15

Etapa 1 a una solución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (2.5 g, 11.57 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó bis(triclorometil) carbonato a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y se lavó con hexano para proporcionar 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2.3 g, 82%, LCMS 99%) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.8 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 242 [$\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_3+\text{H}$] $^+$.

20

Etapa 2: A una solución de 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (400 mg, 1.65 mmol), metil(piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (389 mg, 1.81 mmol) en DMF (5 mL) se agregó DMAP (20 mg, 0.16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó agua enfriada con hielo y el sólido precipitado de esta manera se filtró y se lavó en cambio con agua, n-pentano y se secó para proporcionar 4-(2-amino-4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (910 mg, 57%, LC-MS 64.6%). MS (ESI) m/z 384/386 [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3+\text{H}$] $^+$.

25

Etapa 3: A una solución de 4-(2-amino-4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.9 g, 2.35 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó TEA (0.98 mL, 7.05 mmol). Se agregó cloruro de acetilo (0.25 mL, 3.53 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó en cambio con agua y solución salina. La solución orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3) para proporcionar 4-(2-acetamido-4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 60%, LC-MS 96.3%) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58-3.41 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z 426/428 [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_4$] $^+$.

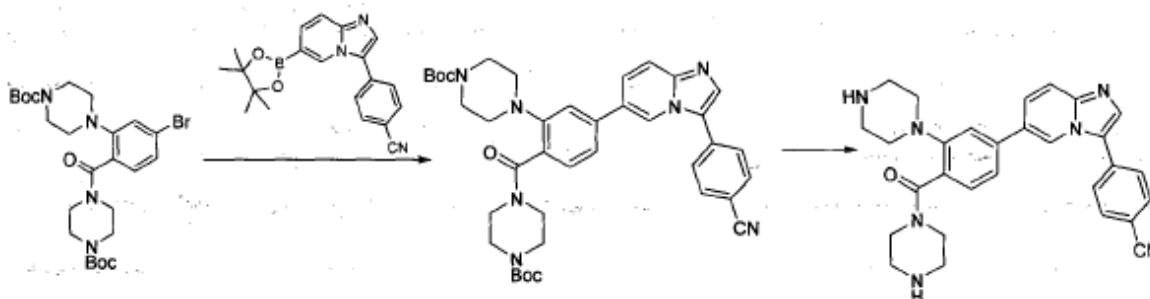
30

Etapa 4: A una mezcla de 4-(2-acetamido-4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (373 mg, 0.87 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo C (364 mg, 1.05 mmol), K_3PO_4 (372.7

5 mg, 1.76 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (50.7 mg, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celita y se lavó con 10% de MeOH en CHCl₃ y el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 97:3) para proporcionar 4-(2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil) piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (310 mg, 62%, LC-MS 76%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 565 [C₃₂H₃₂N₆O₄ +H]⁺.

10 Etapa 5: A una solución de 4-(2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.44 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (1.2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. la mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con 10% de MeOH en CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperazina-1-carbonil)fenil) acetamida (30 mg, 14.6%, AUC HPLC 98.3%) como un sólido blancuzco. mp 160-165°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 6H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.55-7.30 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 465 [C₂₇H₂₄N₆O₂ + H]⁺.

Ejemplo 171: 4-(6-(3-(piperazin-1-il)-4-(piperazina-1-carbonil))fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

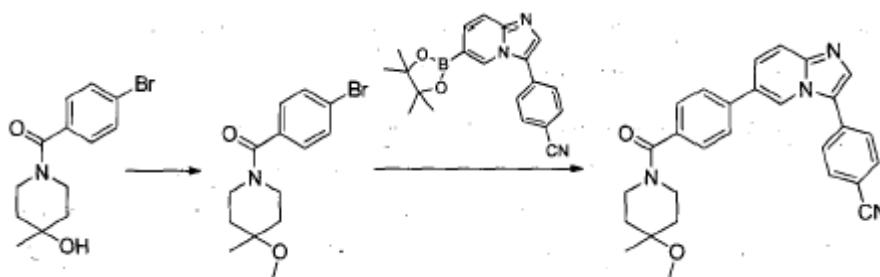


20 Etapa 1: A una solución de ácido 4-bromo-2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-il)benzoico (0.8 g, 2.08 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (0.41 g, 4.16 mmol) seguido por HATU (1.18 g, 3.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.46 g, 2.49 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(4-bromo-2-(4-(tert-butoxycarbonyl) piperazin-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 52%, LC-MS-80%) como un sólido blancuzco.

25 Etapa 2: A una mezcla de 4-(4-bromo-2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (612 mg, 1.10 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (470 mg, 1.00 mmol), K₃PO₄ (427 mg, 2.01 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y se agregó agua (1 mL) Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente metanol/diclorometano 10:90) para proporcionar 4-(2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-il)-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 29%, LC-MS 52%) como un sólido marrón claro.

35 Etapa 3: A una solución de tert-butil-4-(2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-il)-4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (200 mg) en DCM (5 mL) se auna solución de HGI en éter (5 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró se basificó con NaHCO₃, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente metanol/diclorometano 10:90) para proporcionar 4-(6-(3-(piperazin-1-il)-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 70%, AUC HPLC 94.35%) como un sólido blancuzco; mp 170-174°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.02 (s, 5H), 7.80 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.97-2.67 (m, 9H), 2.5 (s, 1H); MS (ESI) m/z 492.31 [C₂₉H₂₉N₇O + H]⁺.

Ejemplo 172: Síntesis de 4-(6-(4-(4-metoxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo

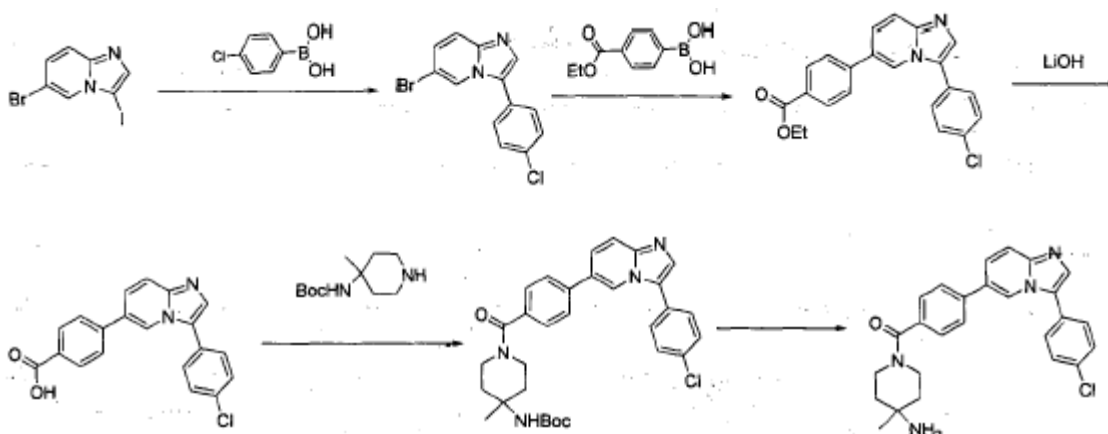


Etapa 1: A una solución de ácido 4-bromobenzoico (500 mg, 4.97 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (1.41 g, 7.46 mmol), N-metil morfolina (0.69 mL, 12.44 mmol) y clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-ol (452 mg, 5.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar (4-bromofenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (435 mg, 58%, LC-MS 92.2%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 298/300 [C₁₃H₁₆BrNO₂+H]⁺.

Etapa 2: Una solución de (4-bromofenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (375 mg, 1.26 mmol) en DMF anhidro (8 mL) se agregó a hidruro de sodio (120.8 mg, 50%, 5.03 mmol) que se prelavó con n-hexano, se enfrió a 0°C. Se agregó yoduro de metilo (2.5 mL, 40.14 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con ice-agua fría y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-bromofenil)(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (250 mg) como un sólido verde. MS (ESI) m/z 312/314 [C₁₄H₁₈BrNO₂+H]⁺.

Etapa 3: A una mezcla de (4-bromofenil)(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (240 mg, 0.77 mmol), 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (318.4 mg, 0.92 mmol), K₃PO₄ (326 mg, 1.54 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó en cambio con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo reducción. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/DCM/MeOH 97:3) para proporcionar 4-(6-(4-metoxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo (70 mg, 29%, AUC HPLC 96.73%) como un sólido blancuzco mp 159-163°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 6H), 7.58-7.50 (m, 5H), 4.40 (s, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.33-3.12 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₈H₂₆N₄O₂+H]⁺.

Ejemplo 173: (4-amino-4-metilpiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)metanona



Etapa: 1 a una solución de 6-bromoimidazo [1,2-a]piridina (20 g, 101.5 mmol) en ACN (300 mL) se agregó N-yodosuccinimida (22.8 g, 101.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo caliente para proporcionar 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (22 g, 67%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (21 g, 65.4 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (11.22 g, 71.9 mmol), K₃PO₄ (27.7g, 130.8 mmol) en DMF (100 mL), y agua (15 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se

agregó Pd(PPh₃)₄ (3.77 g, 3.27 mmol) y de nuevo se desgasificó con argón durante 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h. TLC indica la ausencia de SM y formación de dos manchas polares. Se agregó agua (2x100 ml) a la mezcla de reacción para inducir precipitación que se filtró para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente (CHCl₃/MeOH 95:5) para proporcionar 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (10.6 g, 52%) como un sólido verde amarillento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 5.2 Hz, 4H), MS (ESI) m/z 309 [C₁₃H₈BrN₂Cl+2H]⁺

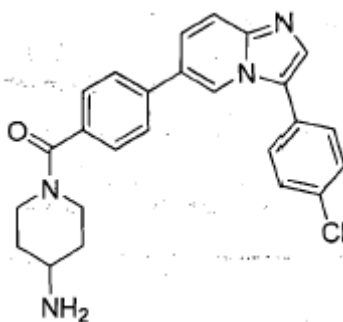
Etapa 3: se agregaron en forma secuencial ácido 4-(etoxicarbonil) fenilborónico (3.81 g, 19.67 mmol), K₃PO₄ (6.95 g, 32.78 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (0.56 g, 0.49 mmol) a una solución de 6-bromo-3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina de etilo (5 g, 16.39 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/H₂O (50:5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 1:1) para proporcionar 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (2.7 mg, 58%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 378 [C₂₂H₁₇ClN₂O₂+H]⁺

Etapa 4: A una solución de 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (2.7 g, 7.18 mmol) y LiOH (0.9 g, 21.54 mmol) en una mezcla de THF (40 mL), agua (10 mL) y MeOH (10 mL) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (900 mg, 37%) como un sólido blancuzco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.87 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.12-8.02 (m, 5 H), 7.95-7.87 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 349 [C₂₀H₁₃ClN₂O₂ + H]⁺.

Etapa 5: A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (500 mg, 1.43 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (817 mg, 2.14 mmol), N-metil morfolina (0.317 mL, 2.86 mmol) y 4- metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (336 mg, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3X25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (410 mg, 52%, LC-MS 92%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 6 H), 7.70-7.66 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.79 (bs, 2 H), 3.45 (bs, 3 H), 1.45 (bs, 5 H), 1.38 (s, 9 H), 1.10 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 545 [C₃₁H₃₃ClN₄O₃+H]⁺.

Etapa 6: A una solución de 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (400 mg, 0.73 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (3 mL) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. Compuesto crudo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar (4-amino-4-metilpiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)metanona (80 mg, 16%, AUC HPLC 97.59%) como un sólido amarillo; m.p. 109-124°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 6 H), 7.70-7.66 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.79 (bs, 2 H), 3.45 (bs, 3 H), 1.45 (bs, 5 H), 1.10 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 445 [C₂₆H₂₅ClN₄O+H]⁺.

Ejemplo 174: (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)metanona

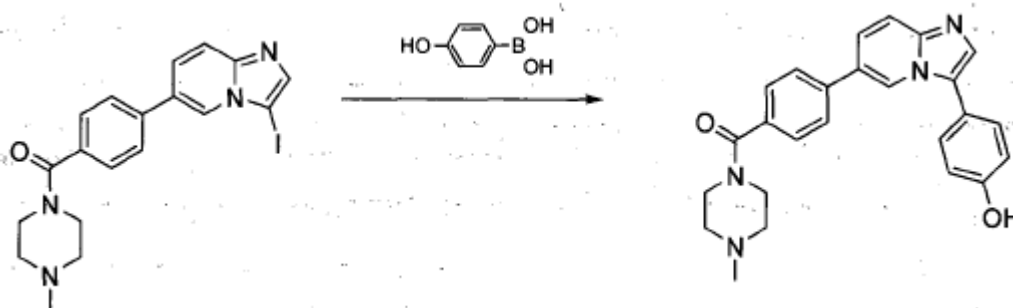


Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoico (400 mg, 1.14 mmol) en DMF (15.0 mL) se agregaron HATU (651 mg, 1.71 mmol), N-metil morfolina (0.253 mL, 2.28 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (251 mg, 1.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 16 h, luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre

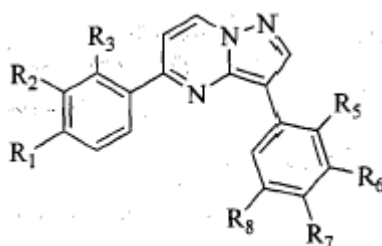
Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5 para proporcionar 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (310 mg, 50%, LC-MS 91%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H); 7.58-7.45 (m, 7H), 4.60 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.78 (bs, 2H), 3.18 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2 H), 2.18-1.89 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 531 [C₃₀H₃₁ClN₄O₃+H]⁺.

Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (310 g, 0.73 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ (2X20 mL), agua (2x10 mL) y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (4-aminopiperidin-1-il)(4-(3-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)metanona (80 mg, 21%, AUC HPLC 97.7%) como un sólido blanco; m.p. 85-89°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 5H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (bs, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.07 (bs, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.18 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 431.44 [C₂₅H₂₃ClN₄O+H]⁺.

Ejemplo 175: (4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

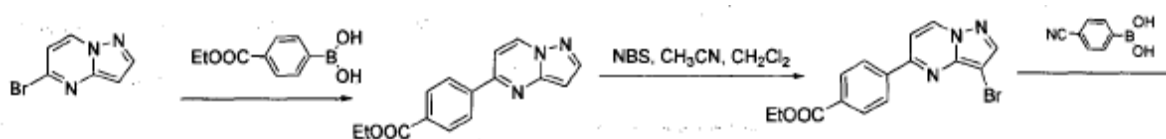


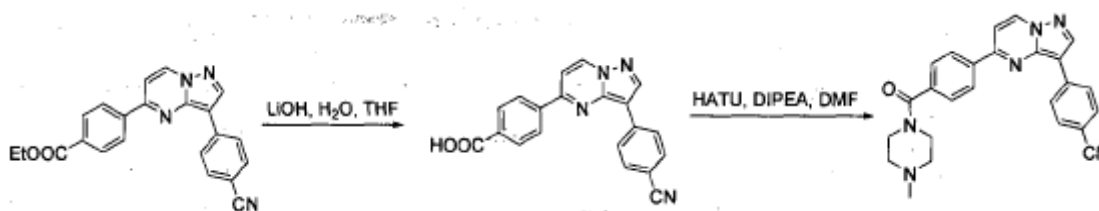
Se agregaron en forma secuencial ácido 4-hidroxifenilborónico (136 mg, 0.98 mmol), K₃PO₄ (380 mg, 1.79 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0.04 mmol) a una solución de 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (400 mg, 0.896 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/H₂O (15:1.5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) y mediante HPLC preparativa para proporcionar of (4-(3-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-y))fenil)(4-metilpiperazin-1-il) (100 mg, 23%, AUC HPLC 98.3%) como un sólido blancuzco; m.p. 151-217°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.67-7.46 (m, 6H), 6.94 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 413 [C₂₅H₂₄N₄O+H]⁺.



Fórmula 5

Ejemplo 176: 4-(5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo





Etapa 1: A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 1.5 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL), se agregaron en forma secuencial 4-etoxicarbonil fenil ácido borónico (380 mg, 1.95 mmol), K_3PO_4 (955 mg, 4.5 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (52 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $90^\circ C$ durante 4 h bajo atmósfera de argón luego, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 9:1 a 1:1) para proporcionar 4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de etilo (200 mg, 49%) of como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (d, J = 8.0, 1H), 8.18-8.15 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 268 [$C_{15}H_{13}N_3O_2+H$] $^+$.

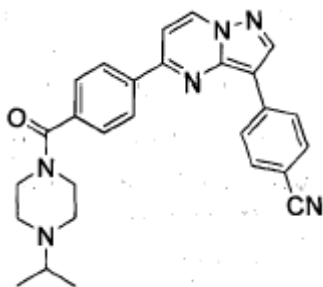
Etapa 2: A una solución de 4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de (2.3 g, 9.36 mmol) en DCM (15 mL) y ACN (35 mL) se agregó NBS (2.02 g, 11.23 mmol) a $0^\circ C$ y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de etilo (200 mg, 67%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 346 [$C_{15}H_{12}BrN_3O_2$] $^+$.

Etapa 3: Una solución de 4-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de etilo (120 mg, 0.34 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (66 mg, 0.44 mmol), K_3PO_4 (220 mg, 1.03 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se desgasificó con argón durante 30 min antes de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $90^\circ C$ durante 3 h bajo argón luego, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 90/10 a 50/50) para proporcionar of etil 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato (80 mg, 61%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 6H), 7.79 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 369 [$C_{22}H_{16}N_4O_2+H$] $^+$.

Etapa 4: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato (500 mg, 1.35 mmol) en THF (20 mL) se agregó LiOH (228 mg, 5.43 mmol) en agua (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. TLC indica la ausencia de SM y formación de una mancha polar. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 700 mg de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico como un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 12.2 (bs, 1H), 9.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 340 [$C_{20}H_{12}N_4O_2+H$] $^+$.

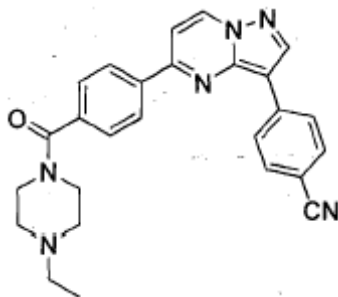
Etapa 5: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (460 mg, 1.35 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (348 mg, 2.7 mmol) seguido por adición de HATU (775 mg, 2.03 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó 1-Metilpiperazina (270 mg, 2.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $CHCl_3/MeOH$ 90:10) y seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo, (50 mg, 9%, AUC HPLC 97.6%) como un sólido amarillo; m.p. $111-124^\circ C$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423 [$C_{25}H_{22}N_6O+H$] $^+$.

Ejemplo 177: 4-(5-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



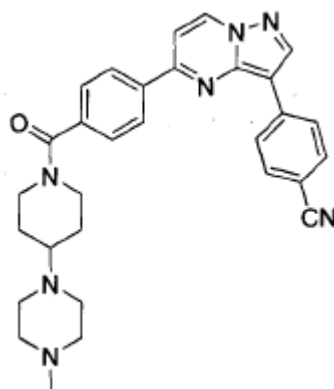
5 A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (400 mg, 1.17 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (303 mg, 2.3 mmol) seguido por HATU (670 mg, 1.76 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó 1-isopropilpiperazina (196 mg, 1.52 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC para proporcionar 4-(5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (45 mg, 8%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo; m.p. 106-116°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (d, J = 12 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (bs, 2H), 2.49 (bs, 2H), 1.06 (d, J = 8.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

Ejemplo 178: 4-(5-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



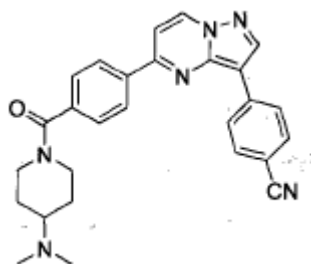
15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (400 mg, 1.17 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (303 mg, 2.35 mmol) seguido por HATU (670 mg, 1.76 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. 1-metilpiperazina (270 mg, 2.7 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(5-(4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (15 mg, AUC HPLC 97.4%) como un sólido amarillo; m.p. 200-202°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8:20 (m, 4H), 7.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 2.56 (bs, 4H), 2.47 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺.

Ejemplo 179: 4-(5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



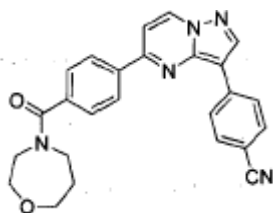
5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (200 mg, 0.588 mmol) en DMF (5 mL), se agregó NMM (117 mg, 1.17 mmol) seguido por HATU (667 mg, 0.88 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (118 mg, 0.646 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/0.075% NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (30 mg, 10%, AUC HPLC 98.6%) como un sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.768 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.6 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.4 (bs, 4H), 2.3 (bs, 3H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.45 (bs, 3H); MS (ESI) m/z 506 [C₃₀H₃₁N₇O+H]⁺.

Ejemplo 180: 4-(5-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



15 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (200 mg, 0.588 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (117 mg, 1.17 mmol) seguido por HATU (667 mg, 0.88 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. N,N-dimetilpiperidin-4-amina (82 mg, 0.646 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) seguido por HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O/10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar 4-(5-(4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (50 mg, 19%, AUC HPLC 99.8%) como un sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.9 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.38 (bs, 6H), 2.08 (bs, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.52 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 451 [C₂₇H₂₆N₆O+H]⁺.

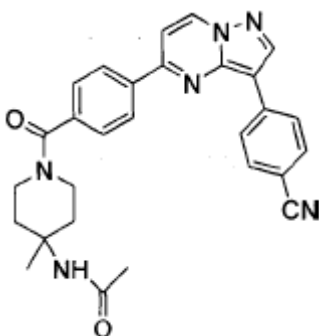
25 Ejemplo 181: 4-(5-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (200 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (117 mg, 1.17 mmol) seguido por HATU (667 mg, 0.88 mmol) a temperatura ambiente y la solución se

agitó durante 30 min. 1,4-oxazepano (65 mg, 0.646 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) seguido por HPLC preparativa (C18, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0.075\% \text{NH}_4\text{HCO}_3$) para proporcionar 4-(5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzocitrilo (20 mg, 8%, AUC HPLC 99%) como un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.768 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 4.09-3.80 (m, 5H), 3.7 (bs, 1H), 3.67 (bs, 2H), 2.1 (bs, 1H); 1.9 (bs, 1H); MS (ESI) m/z 424 [$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

10 Ejemplo 182: N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-il)acetamida

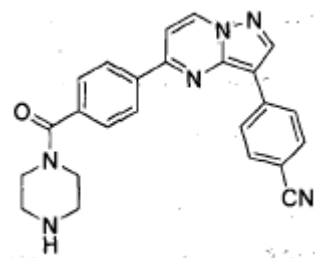


15 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (600 mg, 1.76 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (266 mg, 2.64 mmol) seguido por HATU (1.0 g, 2.64 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (414.3 mg, 1.93 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo para proporcionar 1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo como un sólido amarillo (400 mg, 42.5%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 4.1 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z 537 [$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

25 Etapa 2: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (400 mg, 0.73 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (3 mL) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO_3 (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2350 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar 4-(5-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzocitrilo como un producto crudo (300 mg, 93%) como un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (bs, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 437 [$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

35 Etapa 3: A una solución de 4-(5-(4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzocitrilo (300 mg, 0.73 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron TEA (3 mL) y cloruro de acetilo en diclorometano (63 mg, 0.825 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO_3 (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C 18, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 10 mM) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)-4-metilpiperidin-4-il)acetamida (180 mg, 56%, AUC HPLC 99.48%) como un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.54-3.25 (m, 3H), 2.3-2.10 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.6-1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 479.35 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; MS (ESI) m/z 479 [$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

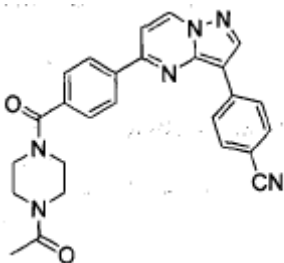
40 Ejemplo 183: 4-(5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzocitrilo



5 Etapa 1: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (400 mg, 1.17 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (234 mg, 2.35 mmol) seguido por HATU (667 mg, 1.76 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. Se agregó piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (239 mg, 1.28 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo para proporcionar 4-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 42%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 3.90-3.40 (m, 8H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z 509 [$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; MS (ESI) m/z 509 [$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

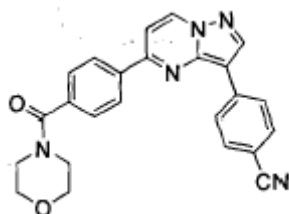
15 Etapa 2: A una solución de 4-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato sw tert-butilo (250 mg, 0.492 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregaron TFA (3 mL) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), NaHCO_3 (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x50 mL). La capa orgánica combinada se concentró hasta secado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, ACN/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 10 mM) para proporcionar 4-(5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 38%, AUC HPLC 97.14%) como un sólido amarillo; 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.8 (bs, 2H), 3.43 (bs, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 409 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} + \text{H}$] $^+$.

20 Ejemplo 184: 4-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



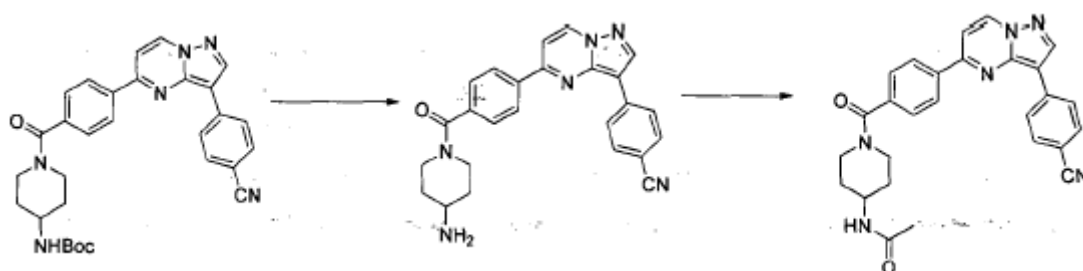
25 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico 6 (400 mg, 1.17 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (234 mg, 2.35 mmol) seguido por HATU (667 mg, 1.76 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. 1-(piperazin-1-il)etanona (164.7 mg, 1.28 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para proporcionar 4-(5-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (220 mg, 42%, AUC HPLC 98.4%) como un sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 3.9-3.4 (m, 8H), 2.16 (bs, 3H); MS (ESI) m/z 451.1 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

30 Ejemplo 185: 4-(5-(4-morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



5 A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (200 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (117 mg, 1.17 mmol) seguido por HATU (667 mg, 0.88 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. Se agregó Morfolina (56 mg, 0.646 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 4-(5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 75%, AUC HPLC 97.6%) como un sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 3.9-3.4 (m, 8H); MS (ESI) m/z 410 [C₂₄H₁₉N₅O₂ + H]⁺.

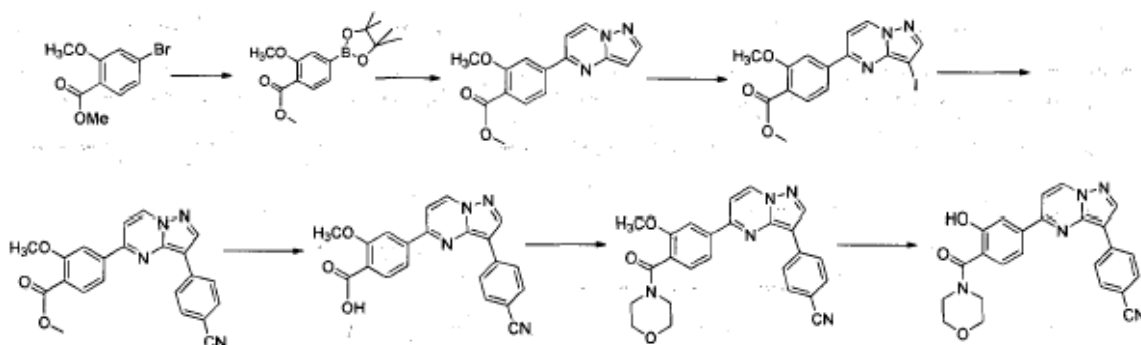
Ejemplo 186: N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida



15 Etapa 1: A una solución de 1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (450 mg, 0.865 mmol) en DCM (10 mL) se agregó HCl en 1,4 dioxano (7 mL) a 0°C y se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ y luego se extrajo con DCM (60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(5-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (300 mg, 80%, LC-MS 91%) como un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 2: A una solución de 4-(5-(4-(4-aminopiperidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (300 mg, 0.71 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron TEA (0.25 mL, 2.13 mmol) y cloruro de acetilo (0.07 g, 0.855 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 1 h, y se diluyó con iceagua fría (10 mL) y se extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/DCM 5:95) para proporcionar N-(1-(4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoil)piperidin-4-il)acetamida (61 mg, 18%, AUC HPLC 96.26%) como un sólido amarillo; mp. 295-297°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.78 (bs, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.10 (bs, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.37 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 465 [C₂₇H₂₄N₆O₂ + H]⁺.

Ejemplo 187: 4-(5-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo



30 Etapa 1: A una mezcla de metil-4-bromo-2-metoxibenzoato (3 g, 12.24 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.42 g, 13.46 mmol), KOAc (3.59 g, 36.72 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (300 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin aislamiento.

35 Etapa 2: A una mezcla 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (3.2 g, 11.04 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1.3 g, 8.49 mmol), K₃PO₄ (3.6 g, 16.99 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (150 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción

se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el Preparación de 2-metoxi-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (850 mg, LC-MS 83%) como un producto crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa 3: A una solución de 2-metoxi-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (850 mg, 3.00 mmol) en ACN (30 mL) se agregó N-yodosuccinimida (810 mg, 3.60 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar 4-((4-yodo-1-metil-1Hpirazol-5-ilimino)metil)-2-metoxibenzoato de metilo (1.1 g, 90%, LC-MS 70%).

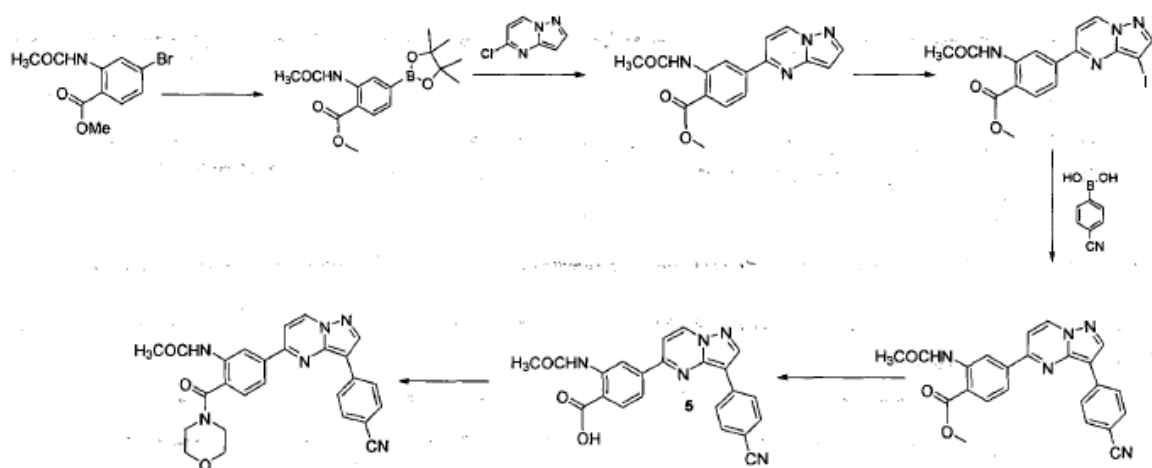
10 Etapa 4: A una mezcla de 4-((4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-ilimino)metil)-2-metoxibenzoato de (E)-metilo (1.1 g, 2.68 mmol), ácido 4-cinofenil borónico (0.51 g, 3.49 mmol), K_3PO_4 (1.14 g, 5.37 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (3 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5) para proporcionar 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxibenzoato de metilo (1 g, 90%, LC-MS 44%) como un sólido amarillo.

15 Etapa 5: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzoato de etilo (2.7 g, 7.18 mmol) en THF (40 mL) se agregó LiOH (0.9 g, 21.54 mmol) en agua (10 mL) y MeOH (10 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar compuesto crudo que se lavó con EtOAc y se agregó agua a la mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con solución sat. De KHSO_4 luego el sólido formado de esta manera se filtró y se secó para proporcionar ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxibenzoico (600 mg, 64%, LC-MS 51%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 6: A una solución de ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-metoxibenzoico (300 mg, 0.81 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (0.163g, 1.62 mmol) seguido por HATU (0.42 g, 1.21mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó morfolina (84 mg, 0.97 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/DCM 10:90) para proporcionar 4-(5-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (300 mg, 84%, LC-MS 27%) como un sólido amarillo.

30 Etapa 7: A una solución de 4-(5-(3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (300 mg) en DCM se agregó BBr_3 (3 mL) a 0°C y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con aq NaHSO_4 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/DCM 10:90) seguido por HPLC preparativa para proporcionar 4-(5-(3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (25 mg, 8%, AUC HPLC 98.06%) como un sólido amarillo; mp. $290\text{-}295^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.81 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 8H); MS (ESI) m/z 426 [$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 188: N-(5-(3-(4-cianofenil)pirazolo(1,5-a]pirimidin-5-il)-2-morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida



Etapa 1: A una solución de metil-2-acetamido-4-bromobenzoato (2 g, 7.38 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.06 g, 8.11 mmol), KOAc (2.16 g, 22.14 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó Pd₂(dba)₃ (200 mg) y P(Cy)₃(200 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin aislamiento.

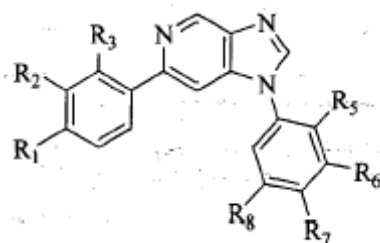
5 Etapa 2: A una mezcla de 2-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2.3 g, 7.18 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 g, 6.53 mmol), K₃PO₄ (2.77 g, 13.07 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (150 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc/éter de petróleo 50:50) para proporcionar metil 2-acetamido-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato (600 mg, 30%, LC-MS 98%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.14 (s, 1H), 9.43 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s,1H), 3.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 311 [M+H]⁺.

15 Etapa 3: A una solución de 2-acetamido-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (600 mg, 1.93 mmol) en ACN (30 mL) se agregó N-yodosuccinimida (522 mg, 2.32 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar metil 2-acetamido-4-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato (0.7 g, 83%, LC-MS 87%) como un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C₁₆H₁₃N₄O₃+H].

20 Etapa 4: A una mezcla de 2-acetamido-4-(3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0.7 g, 1.60 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0.3 g, 2.08 mmol), K₃PO₄ (0.68 g, 3.21 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), y agua (3 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente CHCl₃/MeOH 95:5) para proporcionar 2-acetamido-4-((E)-1-(4-cianostirilimino)alil)benzoato de metilo (550 mg, 85%, LC-MS 30%) como un sólido amarillo. El intermedio se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

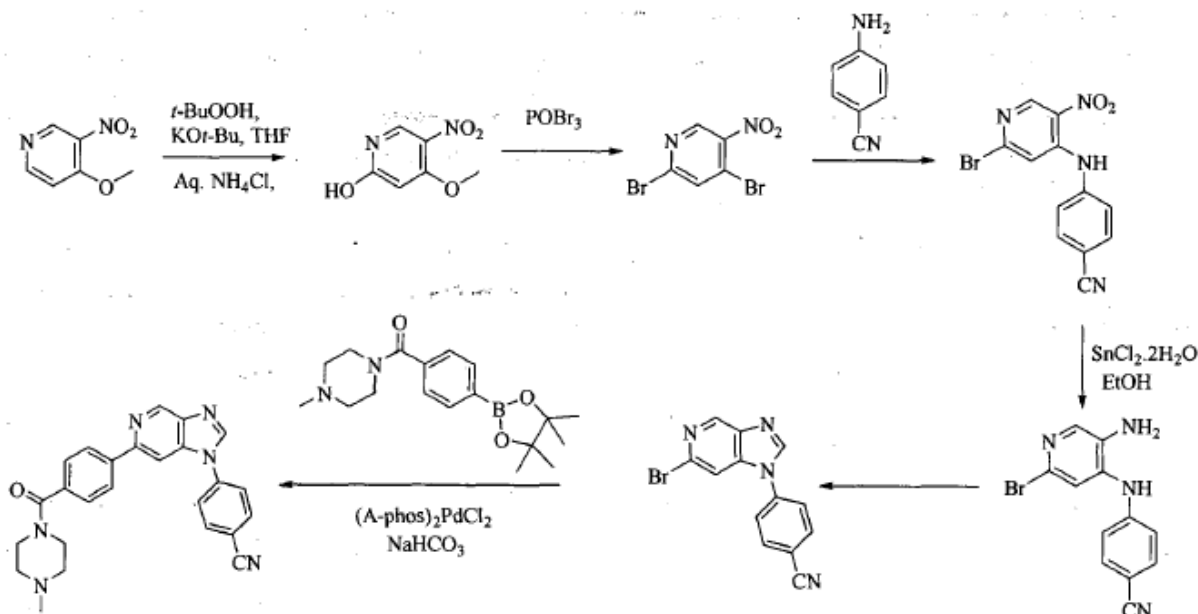
30 Etapa 5: A una solución de 2-acetamido-4-((E)-1-(4-cianostirilimino)alil)benzoato de metilo (0.55 g, 1.33 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiOH (0.11 g, 2.67 mmol) en agua (2 mL) y MeOH (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a ácido 2-acetamido-4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico (350 mg, sal de litio, LC-MS 30%) como un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

35 Etapa 6: A una solución de 2-acetamido-ácido 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoico 5 (350 mg, 0.88 mmol) en DMF (6 mL) se agregó NMM (0.17 g, 1.76 mmol) seguido por HATU (0.44 g, 1.16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó morfolina (92 mg, 1.05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente MeOH/DCM 10:90) seguido por HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2-(morfolina-4-carbonil)fenil)acetamida (28 mg, 7%, AUC HPLC 95.24%) como un sólido amarillo. m.p 151-155°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2 H), 3.76 (bs, 8H), 2.25 (s, 2H); MS (ESI) m/z 465 [M-1].



Fórmula 6

Ejemplo 189: 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)benzonitrilo



Etapa 1: A una solución de NH_3 anhidro (150 mL) en THF (50 mL) a -78°C se agrega t-butoxido de potasio (19.1 g, 170 mmol) y la mezcla de reacción se permitió calentar a -35°C . una solución de 4-Metoxi-3-nitropiridina (10.5 g, 68.2 mmol) en 100 mL de THF se enfrió a 0°C y 15 mL de t-BuOOH (5 M en decano, 75 mmol) se agregó lentamente durante 5 min. La solución resultante luego se agregó en forma de gotas a la solución de t-BuOK preparada anteriormente durante 1 h, luego se agitó durante 2 h a -35°C y luego cuidadosamente se detuvo con 50 mL de solución acuosa sat. de NH_4Cl . La mezcla de reacción se dejó ventilar y calentar a rt durante la noche, luego los orgánicos se concentraron y el residuo se acidificó con solución de NH_4Cl y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como a sólido marrón (10.6 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 5.58 (s, 1H); 3.84 (s, 3H); MS (ESI) m/z 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

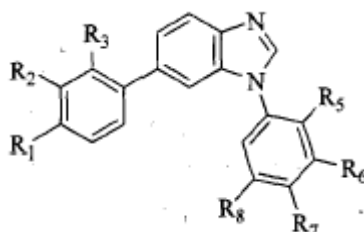
Etapa 2: Se agregó oxibromuro de fósforo (5.73 g, 20 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-5-nitro-1H-piridin-2-ona (1.70 g, 10 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió cuidadosamente sobre la solución acuosa saturada de K_2CO_3 congelada luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y solución salina, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 2,4-dibromo-5-nitropiridina (2.1 g, 75%) como un sólido negro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), MS (ESI) m/z 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Una solución de 2,4-dibromo-5-nitropiridina (3 g, 7.16 mmol) en etanol (25 mL) se enfrió a 0°C seguido por adición de 4-cianoanilina (0.845 g, 7.16 mmol) y trietilamina (1.52 mL), 10.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de terminación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se filtró y se secó con vacío para proporcionar 4-(2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)benzotrile (1.7g, 38.8%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (bs, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.42 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 317 $[\text{M}]^+$.

Etapa 4: Una solución de 4-(2-bromo-5-nitropiridin-4-ilamino)benzotrile (1 g, 3.15 mmol) en etanol (25 mL) se enfrió a 0°C seguido por adición de $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.13 g, 9.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Después de terminación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de NaHCO_3 saturado (100 mL) seguido por extracción con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(5-amino-2-bromopiridin-4-ilamino) benzotrile (0.8 g). MS (ESI) m/z 288 $[\text{M}]^+$. Producto crudo se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

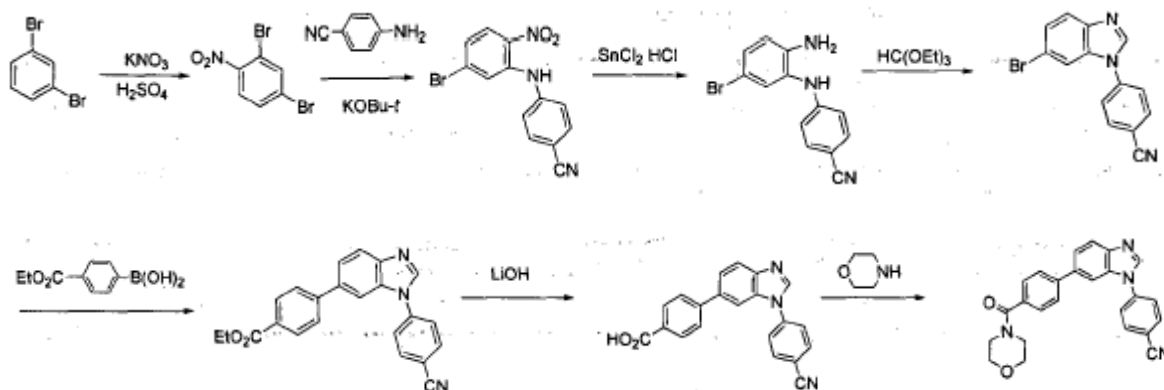
Etapa 5: Una solución de 4-(5-amino-2-bromopiridin-4-ilamino)benzotrile (0.8 g, 2.77 mmol) en trietilortofornato (15 mL) se agitó a 100°C durante 16 h. Después de terminación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) seguido por extracción con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/EtOAc 70:30) para proporcionar 4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)benzotrile (0.4 g, 48%); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.9 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.9 (t, J = 7.9 Hz, 3H), MS (ESI) m/z 297 $[\text{M}]^+$.

Etapa 6: A una mezcla de 4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1.0 mmol), (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (366 mg, 1.11 mmol), NaHCO₃ (169 mg, 2.02 mmol) en DMF (15 mL) y agua (5 mL), se agregó (A-Phos)₂PdCl₂ (35 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)benzonitrilo (60 mg, 15%, AUC HPLC 99.6%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.32 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.83 (bs, 2 H), 3.48 (bs, 2 H), 2.51 (bs, 2 H), 2.34 (bs, 2 H), 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 423.24 [C₂₅H₂₂N₆O+H]⁺.



Fórmula 7

Ejemplo 190: Síntesis de 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzonitrilo



15

Etapa 1: A una solución enfriada en baño de hielo de 1,3-dibromobenceno (8.2 mL, 34.7 mmol) en se concentró ácido sulfúrico (80 mL) se agregó lentamente KNO₃ (6.8 g, 34.7 mmol) con el fin de mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h adicional y luego se vertió en hielo triturado (500 mL). El precipitado amarillo se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar 2,4-dibromo-1-nitrobenceno (8.4 g, 90%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 280.9 [C₆H₃Br₂NO₂]⁺.

20

Etapa 2: A una solución de 2,4-dibromonitrobenceno (8 g, 28.47 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (3.69 g, 28.79 mmol) en DMF (100 mL) se agregó lentamente t-BuOK (6.38 g, 56.94 mmol) mientras que se mantenía la temperatura entre 0°C a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h luego, se vertió en agua helada y pH se ajustó a 6 con 5% HCL acuoso. El sólido se recolectó, se lavó con agua, y se purificó mediante recristalización from EtOH para proporcionar 4-(5-bromo-2-nitrofenilamino)benzonitrilo (7.0 g, 77%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.2, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 318 [C₁₃H₈BrN₃O₂]⁺.

25

Etapa 3: A una solución de 4-(5-bromo-2-nitrofenilamino)benzonitrilo (7 g, 22 mmol) en etanol (70 mL) cooled a 0°C se agregó SnCl₂.H₂O (14.9 g, 66.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(2-amino-5-bromofenilamino)benzonitrilo (5.0 g, 79%, LC-MS 60%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z 288 [C₁₃H₁₀BrN₃]⁺.

30

5 Etapa 4: Una solución de 4-(2-amino-5-bromofenilamino)benzonitrilo (5 g, 17.36 mmol) en trietilortofornato (25 mL) se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se detuvo mediante adición en forma de gotas de solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) luego, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc/éter de petróleo 30:70) para proporcionar 4-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)berizonitrilo (3.5 g, 68%, LC-MS 80%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 298 [C₁₄H₈BrN₃]⁺

10 Etapa 5: Una mezcla de 4-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzonitrilo (3.5 g, 11.74 mmol), 4-etoxicarbonil fenilácido borónico (2.5 g, 12.94 mmol), K₃PO₄ (4.97 g, 23.48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.67 g, 0.587 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se calentó a 90°C durante 4 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 x 100 mL) y se lavó con agua (2X50 mL), solución salina (2X50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente EtOAc/éter de petróleo 10:90 a 50:50) para proporcionar 4-(1-(4-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoato de etilo (2.8 g, 65%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 6H), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 368 [C₂₃H₁₇N₃O₂+H]⁺.

20 Etapa 6: A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzoato 5 (2.5 g, 6.8 mmol) en THF (20 mL) se agregó LiOH (571 mg, 13.6 mmol) en agua (4 mL) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató finalmente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(1-(4-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoico (2 g, 86%, LC-MS 65%) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.10-7.95 (m, 5H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 340.13 [C₂₁H₁₃N₃O₂ + H]⁺.

25 Etapa 7: A una solución ácido de 4-(1-(4-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoico 6 (300 mg, 0.88 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.178 mL, 1.76 mmol) seguido por HATU (501 mg, 1.32 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 min. Se agregó morfolina (0.84 mL, 0.968 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(6-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzonitrilo (100 mg, 27%, AUC HPLC 95.9%) como un sólido blancuzco; m.p. 207-210°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.90-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 409.15 [C₂₅H₂₀N₄O₂+H]⁺.

Anexos

Tabla IC₅₀ enzimática y celular

35

Ejemplos	IC ₅₀ (μM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
1	<0.1	<0.1	<1.0
2	<1.0	<1.0	<1.0
3	<1.0	<0.1	<1.0
4	<0.1	<0.1	<1.0
5	<0.1	<0.1	<1.0
6	<1.0	<1.0	<1.0
7	<1.0	<1.0	<1.0
9	<1.0	<1.0	<1.0

ES 2 647 959 T3

Ejemplos	IC50 (µM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
14	<1.0	<1.0	<1.0
15	<1.0	<1.0	<1.0
17	<1.0	<1.0	<1.0
21	<1.0	<1.0	<1.0
23	<1.0	<0.1	<1.0
24	<1.0	<1.0	<1.0
26	<1.0	<1.0	<1.0
27	<0.1	<0.1	<1.0
28	<0.1	<0.1	<1.0
29	<1.0	<1.0	<1.0
30	<1.0	<1.0	<1.0
31	<1.0	<1.0	<1.0
32	<0.1	<1.0	<1.0
38	<1.0	<1.0	<1.0
39	<1.0	<1.0	<1.0
41	<1.0	<1.0	<1.0
42	<1.0	<1.0	<1.0
43	<1.0	<1.0	<1.0
45	<1.0	<1.0	<1.0
46	<1.0	<1.0	<1.0
47	<1.0	<0.1	<1.0
48	<1.0	<1.0	<1.0
49	<1.0	<1.0	<1.0
54	<0.1	<0.1	<1.0
55	<0.1	<0.1	<1.0
56	<0.1	<0.1	<1.0
57	<0.1	<0.1	<1.0

ES 2 647 959 T3

Ejemplos	IC50 (µM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
58	<0.1	<0.1	<1.0
59	<0.1	<0.1	<1.0
60	<0.1	<0.1	<1.0
61	<0.1	<0.1	<1.0
62	<0.1	<0.1	<1.0
63	<0.1	<0.1	<1.0
64	<0.1	<0.1	<1.0
65	<0.1	<0.1	<1.0
66	<0.1	<0.1	<1.0
68	<0.1	<0.1	<1.0
69	<0.1	<0.1	<1.0
70	<0.1	<0.1	<1.0
71	<0.1	<0.1	<1.0
72	<0.1	<0.1	<1.0
73	<0.1	<0.1	<1.0
74	<0.1	<0.1	<1.0
78	<0.1	<0.1	<1.0
79	<0.1	<0.1	<1.0
80	<0.1	<0.1	<1.0
81	<0.1	<0.1	<1.0
85	<0.1	<0.1	<1.0
86	<0.1	<0.1	<1.0
87	<0.1	<0.1	<1.0
89	<0.1	<0.1	<1.0
94	<0.1	<0.1	<1.0
95	<0.1	<0.1	<1.0
96	<0.1	<0.1	<1.0

ES 2 647 959 T3

Ejemplos	IC50 (μM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
97	<0.1	<0.1	<1.0
98	<0.1	<0.1	<1.0
99	<0.1	<0.1	<1.0
100	<0.1	<0.1	<1.0
101	<0.1	<0.1	<1.0
102	<0.1	<0.1	<1.0
103	<0.1	<0.1	<1.0
105	<0.1	<0.1	<1.0
106	<0.1	<0.1	<1.0
107	<0.1	<0.1	<1.0
109	<0.1	<0.1	<1.0
111	<0.1	<0.1	<1.0
112	<0.1	<0.1	<1.0
113	<0.1	<0.1	<1.0
115	<1.0	<1.0	<1.0
116	<1.0	<1.0	<1.0
117	<0.1	<0.1	<1.0
118	<0.1	<0.1	<1.0
119	<0.1	<0.1	<1.0
122	<1.0	<1.0	<1.0
123	<0.1	<0.1	<1.0
124	<0.1	<0.1	<1.0
125	<0.1	<0.1	<1.0
126	<0.1	<0.1	<1.0
129	<1.0	<0.1	<1.0
130	<0.1	<0.1	<1.0
133	<0.1	<0.1	<1.0

ES 2 647 959 T3

Ejemplos	IC50 (μM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
134	<0.1	<0.1	<1.0
135	<0.1	<0.1	<1.0
137	<1.0	<0.1	<1.0
138	<1.0	<1.0	<1.0
139	<0.1	<0.1	<1.0
140	<0.1	<0.1	<1.0
141	<0.1	<0.1	<1.0
142	<1.0	<0.1	<1.0
143	<0.1	<0.1	<1.0
144	<0.1	<0.1	<1.0
145	<0.1	<1.0	<1.0
146	<0.1	<0.1	<1.0
147	<0.1	<0.1	<1.0
149	<1.0	<1.0	<1.0
150	<0.1	<0.1	<1.0
151	<1.0	<0.1	<1.0
153	<1.0	<1.0	<1.0
156	<1.0	<1.0	<1.0
157	<1.0	<1.0	<1.0
158	<1.0	<0.1	<1.0
159	<0.1	<0.1	<1.0
160	<0.1	<0.1	<1.0
162	<1.0	<1.0	<1.0
163	<0.1	<0.1	<1.0
164	<0.1	<0.1	<1.0
165	<0.1	<0.1	<1.0
166	<0.1	<0.1	<1.0

Ejemplos	IC50 (µM)		
	Mnk1	Mnk2	Hela
167	<0.1	<0.1	<1.0
169	<0.1	<0.1	<1.0
170	<0.1	<0.1	<1.0
172	<0.1	<0.1	<1.0
173	<0.1	<0.1	<1.0
174	<0.1	<0.1	<1.0
175	<1.0	<0.1	<1.0
176	<0.1	<0.1	<1.0
179	<0.1	<0.1	<1.0
181	<0.1	<0.1	<1.0
183	<0.1	<0.1	<1.0
184	<0.1	<0.1	<1.0
185	<0.1	<0.1	<1.0
186	<0.1	<0.1	<1.0
187	<0.1	<0.1	<1.0
188	<0.1	<0.1	<1.0
190	<1.0	<1.0	<1.0

Lista de Referencia

- (1) Buxade, M.; Parra-Palau, J. L.; Proud, C. G. *Front Biosci.* 2008, 13, 5359-5373.
- (2) Fukunaga, R.; Hunter, T. *EMBO J.* 1997, 16, 1921-1933.
- 5 (3) Waskiewicz, A. J.; Flynn, A.; Proud, C. G.; Cooper, J. A. *EMBO J.* 1997, 16, 1909-1920.
- (4) Worch, J.; Tickenbrock, L.; Schwable, J.; Stiffen, B.; Cauvet, T.; Mlody, B.; Buerger, H.; Koeffler, H. P.; Berdel, W. E.; Serve, H.; Muller-Tidow, C. *Oncogene* 2004, 23, 9162-9172.
- (5) Pellagatti, A.; Esoof, N.; Watkins, F.; Langford, C. F.; Vetrie, D.; Campbell, L. J.; Fidler, C.; Cavenagh, J. D.; Eagleton, H.; Gordon, P.; Woodcock, B.; Pushkaran, B.; Kwan, M.; Wainscoat, J. S.; Boulwood, J. *Br.J.Haemato.l.* 2004, 125, 576-583.
- 10 (6) Bredel, M.; Bredel, C.; Juric, D.; Harsh, G. R.; Vogel, H.; Recht, L. D.; Sikic, B. I. *Cancer Res.* 2005, 65, 4088-4096.
- (7) Hendrix, N. D.; Wu, R.; Kuick, R.; Schwartz, D. R.; Fearon, E. R.; Cho, K. R. *Cancer Res.* 2006, 66, 1354-1362.
- (8) Culjkovic, B.; Topisirovic, I.; Borden, K. L. *Cell Cycle* 2007, 6, 65-69.

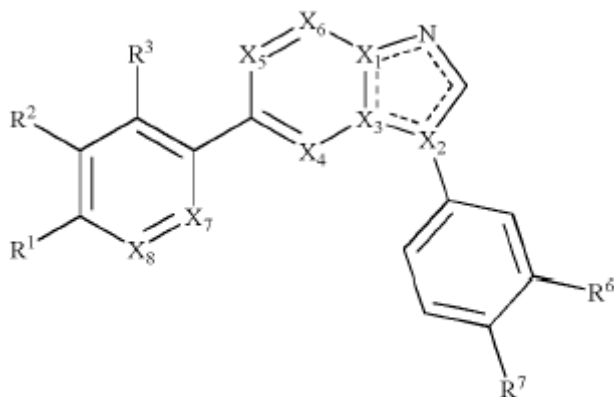
- (9) Culjkovic, B.; Tan, K.; Orolicki, S.; Amri, A.; Meloche, S.; Borden, K. L. *J.Ce//Biol.* 2008, 181, 51-63.
- (10) Nathan, C. O.; Carter, P.; Liu, L.; Li, B. D.; Abreo, F.; Tudor, A.; Zimmer, S. G.; De Benedetti, A. *Oncogene* 1997, 15, 1087-1094.
- 5 (11) Bianchini, A.; Loiarro, M.; Bielli, P.; Busa, R.; Paronetto, M. P.; Loreni, F.; Geremia, R.; Sette, C. *Carcinogenesis* 2008, 29, 2279-2288.
- (12) Topisirovic, I.; Guzman, M. L.; McConnell, M. J.; Licht, J. D.; Culjkovic, B.; Neering, S. J.; Jordan, C. T.; Borden, K. L. *Mol. Cell Biol.* 2003, 23, 8992-9002.
- (13) Graff, J. R.; Zimmer, S. G. *Clin.Exp.Metastasis* 2003, 20, 265-273.
- 10 (14) Ruggero, D.; Montanaro, L.; Ma, L.; Xu, W.; Londei, P.; Cordon-Cardo, C.; Pandolfi, P. P. *Nat.Med.* 2004, 10, 484-486.
- (15) Kevil, C.; Carter, P.; Hu, B.; DeBenedetti, A. *Oncogene* 1995, 11, 2339-2348.
- (16) Kevil, C. G.; De Benedetti, A.; Payne, D. K.; Coe, L. L.; Laroux, F. S.; Alexander, J. S. *Int.J Cancer* 1996, 65, 785-790.
- (17) Scott, P. A.; Smith, K.; Poulosom, R.; De Benedetti, A.; Bicknell, R.; Harris, A. L. *Br.J. Cancer* 1998, 77, 2120-2128.
- 15 (18) Rosenwald, I. B.; Lazaris-Karatzas, A.; Sonenberg, N.; Schmidt, E. V. *Mol.Cell Biol.* 1993, 13, 7358-7363.
- (19) Abid, M. R.; Li, Y.; Anthony, C.; De Benedetti, A. *J.Biol.Chem.* 1999, 274, 35991-35998.
- (20) De Benedetti, A.; Rhoads, R. E. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A* 1990, 87, 8212-8216.
- (21) Lazaris-Karatzas, A.; Montine, K. S.; Sonenberg, N. *Nature* 1990, 345, 544-547.
- 20 (22) Rinker-Schaeffer, C. W.; Graff, J. R.; De Benedetti, A.; Zimmer, S. G.; Rhoads, R. E. *Int.J.Cancer* 1993, 55, 841-847.
- (23) Rousseau, D.; Gingras, A. C.; Pause, A.; Sonenberg, N. *Oncogene* 1996, 13, 2415-2420.
- (24) Crew, J. P.; Fuggle, S.; Bicknell, R.; Cranston, D. W.; De Benedetti, A.; Harris, A. L. *Br. J.Cancer* 2000, 82, 161-166.
- (25) DeFatta, R. J.; Turbat-Herrera, E. A.; Li, B. D.; yerson, W.; De Benedetti, A. *Int.J.Cancer* 1999, 80, 516-522.
- (26) Kerekatte, V.; Smiley, K.; Hu, B.; Smith, A.; Gelder, F.; De Benedetti, A. *Int.J.Cancer* 1995, 64, 27-31.
- 25 (27) Turbat-Herrera, E. A. T. A. B. D. L. S. d. A. B. M. a. M.-G. *Southwest Assoc. Clin.Microbiol* 1999, 8.
- (28) Franklin, S.; Pho, T.; Abreo, F. W.; Nassar, R.; De Benedetti, A.; Stucker, F. J.; Nathan, C. O. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999, 125, 177-182.
- (29) Nathan, C. O.; Liu, L.; Li, B. D.; Abreo, F. W.; Nandy, I.; De Benedetti, A. *Oncogene* 1997, 15, 579-584.
- (30) Villar, H. O.; Yan, J.; Hansen, M. R. *Curr.Opin.Chem.Biol.* 2004, 8, 387-391.
- 30 (31) Williams, B. J.; Eastham, J. A.; Venables, D.; DeBenedetti, A.; Acree, D. T. *AACR Special Conference on Angiogenesis y Cancer* 1998, B69-B70.
- (32) Raught, B.; Gingras, A. C. *Int.J.Biochem.Cell Biol.* 1999, 31, 43-57.
- (33) Topisirovic, I.; Ruiz-Gutierrez, M.; Borden, K. L. *Cancer Res.* 2004, 64, 8639-8642.
- 35 (34) Wendel, H. G.; Silva, R. L.; Malina, A.; Mills, J. R.; Zhu, H.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Teruya-Feldstein, J.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Genes Dev.* 2007, 21, 3232-3237.
- (35) Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukuyama, H.; Nagata, S.; Fukunaga, R. *Mol.Cell Biol.* 2004, 24, 6539-6549.

- (36) Scheper, G. C.; Proud, C. G. *Eur.J.Biochem.* 2002, 269, 5350-5359.
- (37) Sharon Lim, Tzuen Yih Saw, Sandy Chang, Min Zhang, Matthew Robert Janes, David A Fruman, David A.Rizzieri, Soo-Yong Tan, Charles Chuah, and S.Tiong Ong. Targeting of a Novel MNK-eIF4E-b-Catenin Axis in Blast Crisis Chronic Myelogenous Leukemia Inhibits Leukemia Stem Cell Function. 2011. 53st ASH Annual Meeting y Exposition. Oral Session: Chronic Myeloid Leukemia - Biology and Pathophysiology, excluding Terapia: Extrinsic y Intrinsic Survival Mechanisms. 12-10-2011. Ref Type: Conference Proceeding
- (38) Ly, C.; Arechiga, A. F.; Melo, J. V.; Walsh, C. M.; Ong, S. T. *Cancer Res.* 2003, 63, 5716-5722.
- (39) Prabhu, S.; Saadat, D.; Zhang, M.; Halbur, L.; Fruehauf, J. P.; Ong, S. T. *Oncogene* 2007, 26, 118-8-1200.
- (40) Zhang, M.; Fu, W.; Prabhu, S.; Moore, J. C.; Ko, J.; Kim, J. W.; Druker, B. J.; Trapp, V.; Fruehauf, J.; Gram, H.; Fan, H. Y.; Ong, S. T. *Mol. Cell Biol.* 2008, 28, 6496-6509.
- (41) Hay, N. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A* 2010, 107,13975-13976.
- (42) Marzec, M.; Liu, X.; Wysocka, M.; Rook, A. H.; Odum, N.; Wasik, M. A. *PLoS.One.* 2011, 6, e24849.
- (43) Jimenez-Rivera, C.; Avitzur, Y.; Fecteau, A. H.; Jones, N.; Grant, D.; Ng, V. L. *Pediatr. Transplant.* 2004, 8, 243-248.
- (44) Zaltzman, J. S.; Prasad, R.; Chun, K.; Jothy, S. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005, 20, 1748-1751.
- (45) Campistol, J. M.; Gutierrez-Dalmau, A.; Torregrosa, J. V. *Transplantation* 2004, 77, 760-762.
- (46) Stallone, G.; Schena, A.; Infante, B.; Di Paolo, S.; Loverre, A.; Maggio, G.; Ranieri, E.; Gesualdo, L.; Schena, F. P.; Grandaliano, G. *N.Engl.J.Med.* 2005, 352, 1317-1323.
- (47) Franz, D. N.; Leonard, J.; Tudor, C.; Chuck, G.; Care, M.; Sethuraman, G.; Dinopoulos, A.; Thomas, G.; Crone, K. *R. Ann.Neurol.* 2006, 59, 490-498.
- (48) Hess, G.; Smith, S. M.; Berkenblit, A.; Coiffier, B. *Semin.Oncol.* 2009, 36 Suppl3, S37-S45.
- (49) Chan, H. Y.; Grossman, A. B.; Bukowski, R. M. *Adv.Ther.* 2010, 27, 495-511.
- (50) Hudes, G.; Carducci, M.; Tomczak, P.; Dutcher, J.; Figlin, R.; Kapoor, A.; Staroslawska, E.; Sosman, J.; McDermott, D.; Bodrogi, I.; Kovacevic, Z.; Lesovoy, V.; Schmidt-Wolf, I. G.; Barbarash, O.; Gokmen, E.; O'Tool, T.; Lustgarten, S.; Moore, L.; Motzer, R. J. *N.Engl.J.Med.* 2007, 356, 2271-2281.
- (51) Gibbons, J. J.; Abraham, R. T.; Yu, K. *Semin.Oncol.* 2009, 36 Suppl 3, S3-S17.
- (52) Beuvink, I.; Boulay, A.; Fumagalli, S.; Zilbermann, F.; Ruetz, S.; O'Reilly, T.; Natt, F.; Hall, J.; Lane, H. A.; Thomas, G. *Cell* 2005, 120, 747-759.
- (53) Teachey, D. T.; Sheen, C.; Hall, J.; Ryan, T.; Brown, V. I.; Fish, J.; Reid, G. S.; Seif, A. E.; Norris, R.; Chang, Y. J.; Carroll, M.; Grupp, S. A. *Blood* 2008, 112, 2020-2023.
- (54) Wang, X.; Yue, P.; Chan, C. B.; Ye, K.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Fu, H.; Khuri, F. R.; Sun, S. Y. *Mol.Cell Biol.* 2007, 27, 7405-7413.
- (55) HEMMING, Brian, GRZMILO, Michal, MORIN, Pier, y MERLO, Adrian. Tratar Cancer by Modulating a Mnk. (WO2010055072A2). 2010. Ref Type: Patent
- (56) Hou, L.; Sasaki, H.; Stashenko, P. *Infect.Immun.* 2000, 68, 4681-4687.
- (57) Andersson, K.; Sundler, R. *Cytokine* 2006, 33, 52-57.
- (58) Rowlett, R. M.; Chrestensen, C. A.; Nyce, M.; Harp, M. G.; Pelo, J. W.; Cominelli, F.; Ernst, P. B.; Pizarro, T. T.; Sturgill, T. W.; Worthington, M. T. *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 2008, 294, G452-G459.

- (59) Buxade, M.; Parra, J. L.; Rousseau, S.; Shpiro, N.; Marquez, R.; Morrice, N.; Bain, J.; Espel, E.; Proud, C. G. *Immunity*. 2005, 23, 177-189.
- (60) Guil, S.; Long, J. C.; Caceres, J. F. *Mol.Cell Biol*. 2006, 26, 5744-5758.
- (61) Buxade, M.; Morrice, N.; Krebs, D. L.; Proud, C. G. *J.Biol.Chem*. 2008, 283, 57-65.
- 5 (62) Hefner, Y.; Borsch-Haubold, A. G.; Murakami, M.; Wilde, J. I.; Pasquet, S.; Schieltz, D.; Ghomashchi, F.; Yates, J. R., III; Armstrong, C. G.; Paterson, A.; Cohen, P.; Fukunaga, R.; Hunter, T.; Kudo, I.; Watson, S. P.; Gelb, M. H. *J. Biol.Chem*. 2000, 275, 37542-37551.
- (63) DaSilva, J.; Xu, L.; Kim, H. J.; Miller, W. T.; Bar-Sagi, D. *Mol.Cell Biol*. 2006, 26,1898-1907.
- 10 (64) Ushigome, M.; Ubagai, T.; Fukuda, H.; Tsuchiya, N.; Sugimura, T.; Takatsuka, J.; Nakagama, H. *Int.J.Oncol*. 2005, 26, 635-640.
- (65) Boukakis, G.; Patrinoou-Georgoula, M.; Lekarakou, M.; Valavanis, C.; Guialis, A. *BMC. Cancer* 2010, 10, 434.
- (66) Soni, A.; Akcakanat, A.; Singh, G.; Luyimbazi, D.; Zheng, Y.; Kim, D.; Gonzalez-Angulo, A.; Meric-Bernstam, F. *Mol.Cancer Ther*. 2008, 7. 1782-1788.
- (67) Berkel, H. J.; Turbat-Herrera, E. A.; Shi, R.; De Benedetti, A. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev*. 2001,10, 663-666.
- 15 (68) Wendel, H. G.; De Stanchina, E.; Fridman, J. S.; Malina, A.; Ray, S.; Kogan, S.; Cordon-Cardo, C.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Nature* 2004, 428, 332-337.
- (69) De Benedetti, A.; Graff, J. R. *Oncogene* 2004, 23, 3189-3199.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

en la que


5 X₁, X₂, y X₃ son independientemente N o C;

X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CR⁴;

en la que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ es N;

X₇ es N o CH;

X₈ es N o CH;

10  es un enlace sencillo o doble, como la valencia lo permita;

R¹ es -C(O)R, en la que R es un sistema de anillos no aromático heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

15 en el que el sistema de anillos no aromático heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido es no sustituido o sustituido con halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales sobre un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

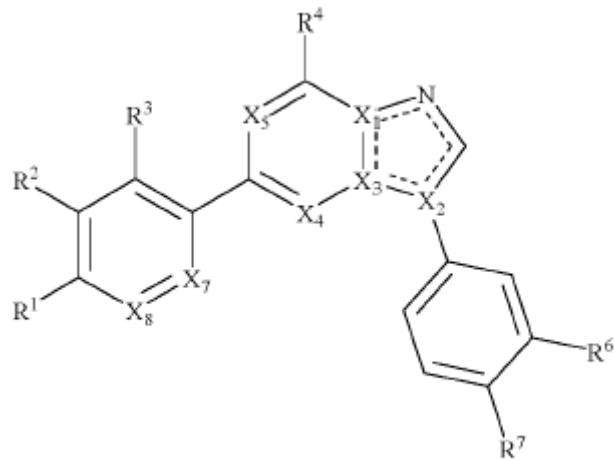
30 cada caso de R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada caso de R^{bb} se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀,

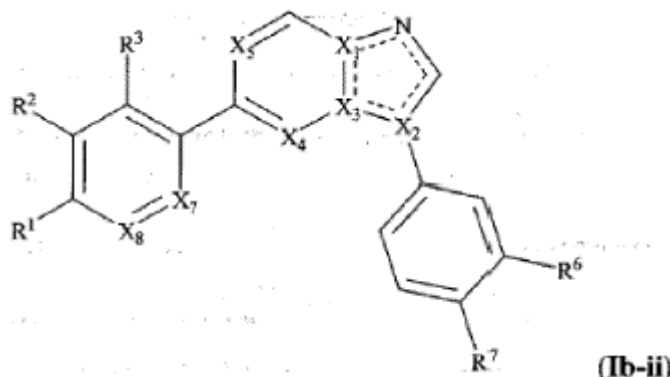
- alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};
- 5 cada caso de R^{cc} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};
- 10 cada caso de R^{dd} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃ +X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S;
- 20 cada caso de R^{ee} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};
- 25 cada caso de R^{ff} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};
- 30 y cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃ +X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂ +X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆) +X⁻, -NH₃+X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en los que X⁻ es un contraión;
- 40 R², R³, R⁶ y R⁷ son independientemente -H, F, Cl, CN, -CH₃, -CHF₂, -C(O)NH₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, o -OCF₃; o R⁶ y R⁷ se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la Fórmula (Ib-i) o (Ib-ii)



(Ib-i)



(Ib-ii)

en la que

X_1 , X_2 , y X_3 son independientemente N o C;

5 X_4 y X_5 son independientemente N o CR^4 ;

en la que por lo menos uno de X_1 ;

X_2 , X_3 , X_4 , y X_5 es N;

X_7 es N o CH;

X_8 es N o CH;

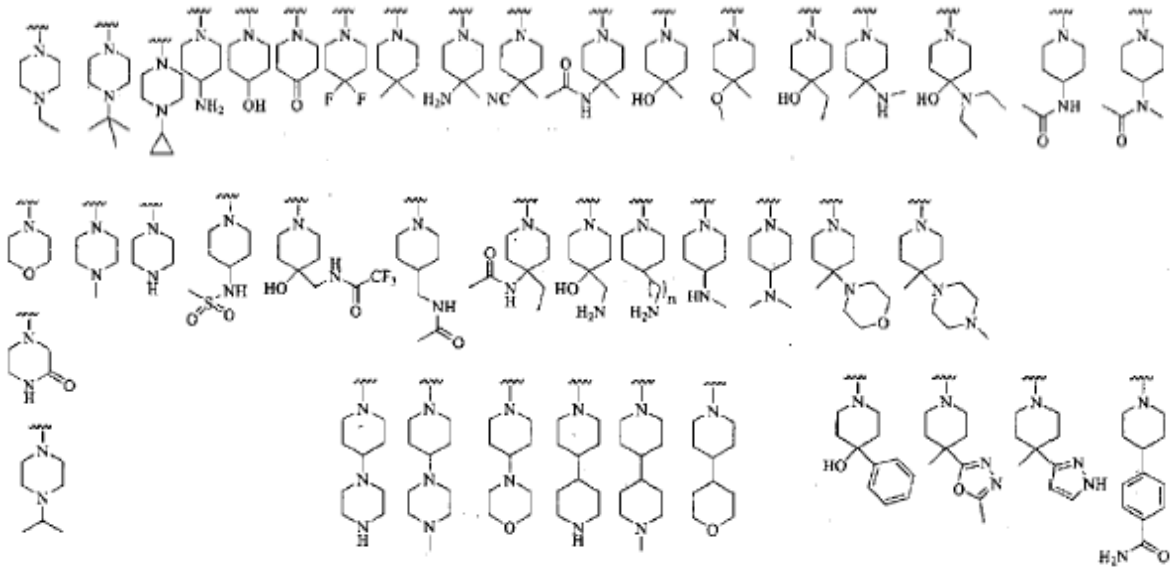
10 --- es un enlace sencillo o doble, como la valencia lo permita;

R^1 es $-C(O)R$, en la que R es un heterociclilo opcionalmente sustituido;

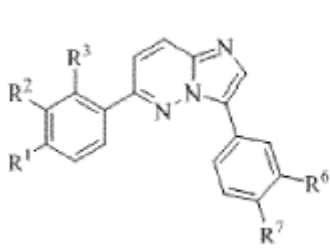
R^2 , R^3 , R^6 , y R^7 son independientemente -H, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C(O)NH_2$, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , o $-OCF_3$; o R^6 y R^7 se toman juntos para formar un heterociclilo fusionado de 5-6 miembros o unidad estructural de heteroarilo; y cada R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en la que R^7 es -CN.

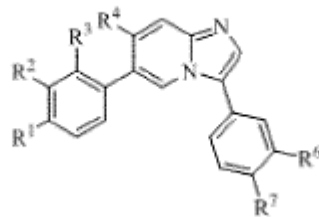
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^1 es $-C(O)R$, en el que R es uno de los siguientes:



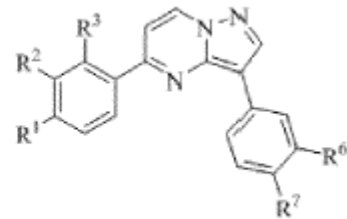
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es de la Fórmula (IIIa), (IVa), o (Va):



Fórmula IIIa



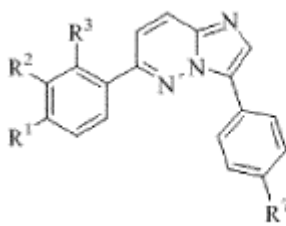
Fórmula IVa



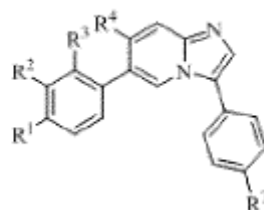
Fórmula Va

5

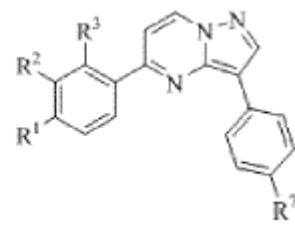
6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que el compuesto es de la Fórmula (IIIb), (IVb), o (Vb):



Fórmula IIIb

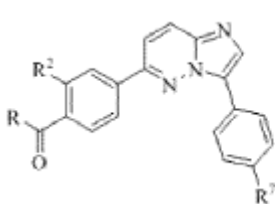


Fórmula IVb

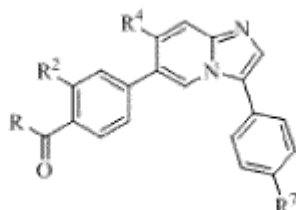


Fórmula Vb

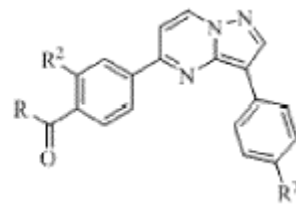
10 7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que el compuesto es de la Fórmula (IIIb-i), (IVb-i) o (Vb-i):



Fórmula IIIb-i

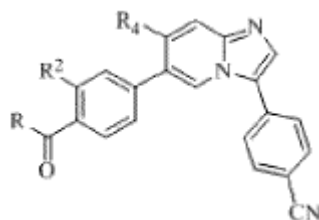


Fórmula IVb-i



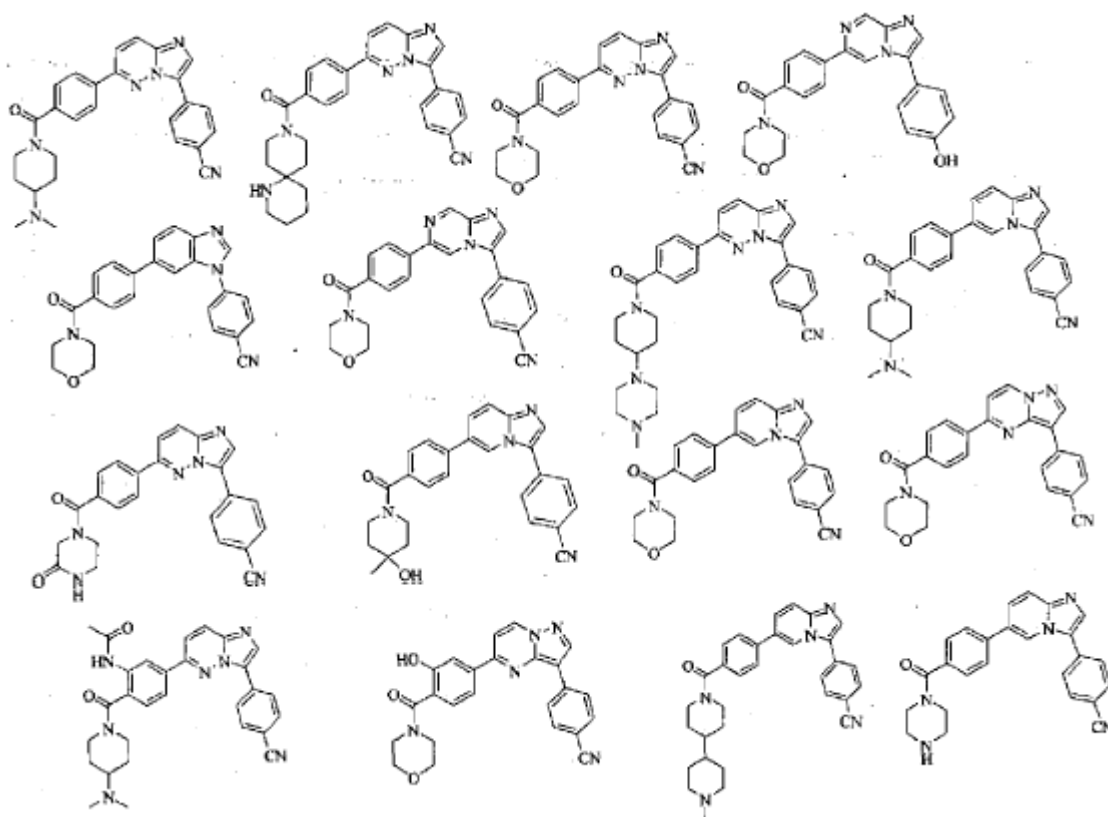
Fórmula Vb-i

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que el compuesto es de la Fórmula (IVc):



Fórmula IVc

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de el grupo que consiste de:



5

10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición adicionalmente comprende un inhibidor de quinasa seleccionado de un inhibidor de PI3K o un inhibidor de mTOR.

10 12. Un método in vitro para inhibir MNK1 y/o MNK2 en una célula que comprende administrar a una célula un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11.

13. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa, en el que el trastorno relacionado con quinasa es una enfermedad proliferativa, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, o un trastorno metabólico.

15

14. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno relacionado con quinasa es cáncer.

- 5 15. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno relacionado con quinasa es enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpo de Lewy, o esclerosis lateral amiotrófica (ALS).
16. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer es de sangre o tumores sólidos.
- 10 17. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el trastorno metabólico es obesidad o diabetes.
18. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto o composición se administra en combinación con un inhibidor de quinasa seleccionado de un inhibidor de PI3K o un inhibidor de mTOR.
- 15 19. Un compuesto de reivindicaciones 1-9, o una composición de la reivindicación 10 o 11 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con quinasa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que el compuesto o composición se administra a un nivel de dosificación suficiente para suministrar desde aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg a un sujeto en necesidad del mismo.

Figura 1

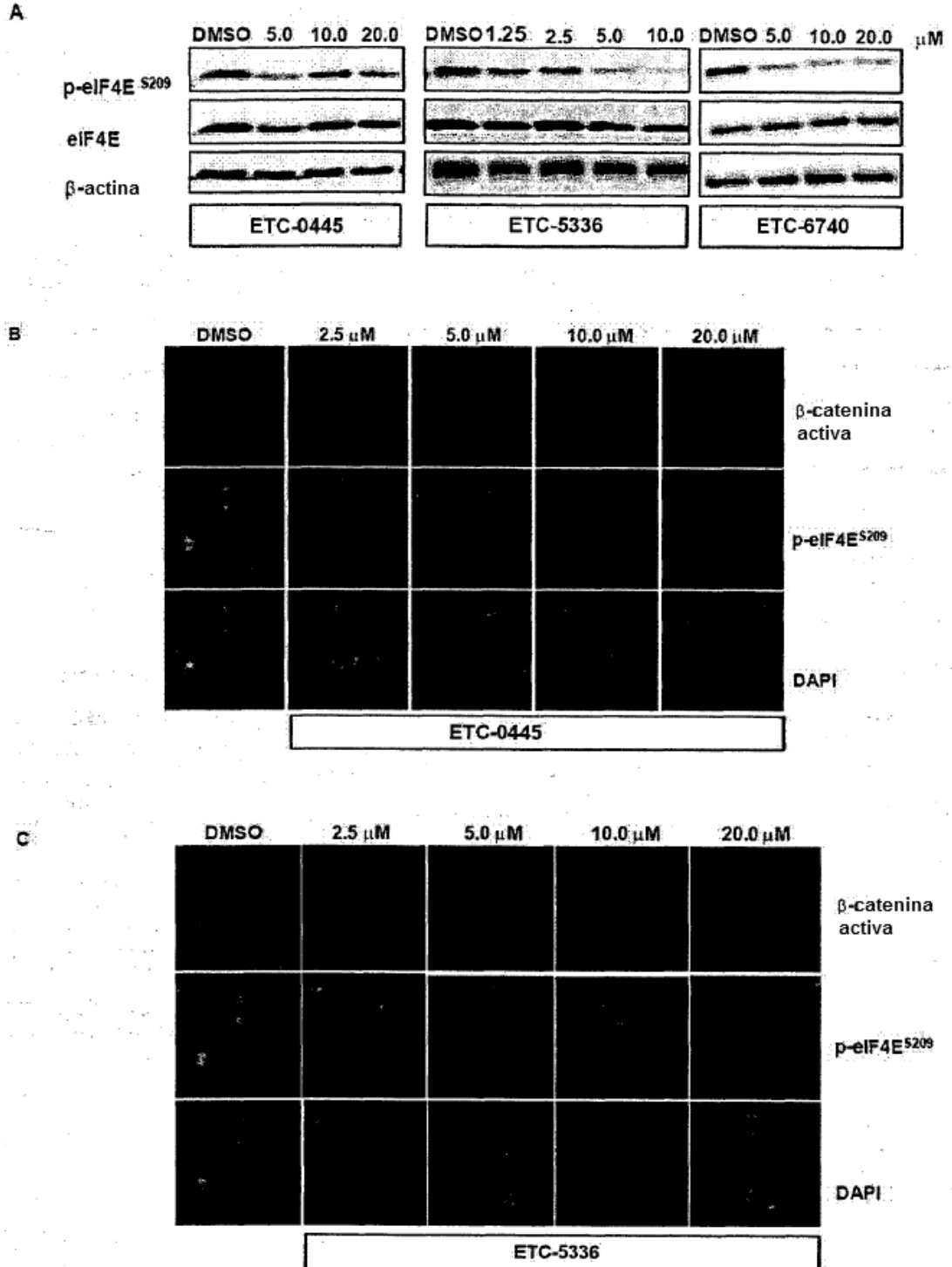


Figura 1 (cont.)

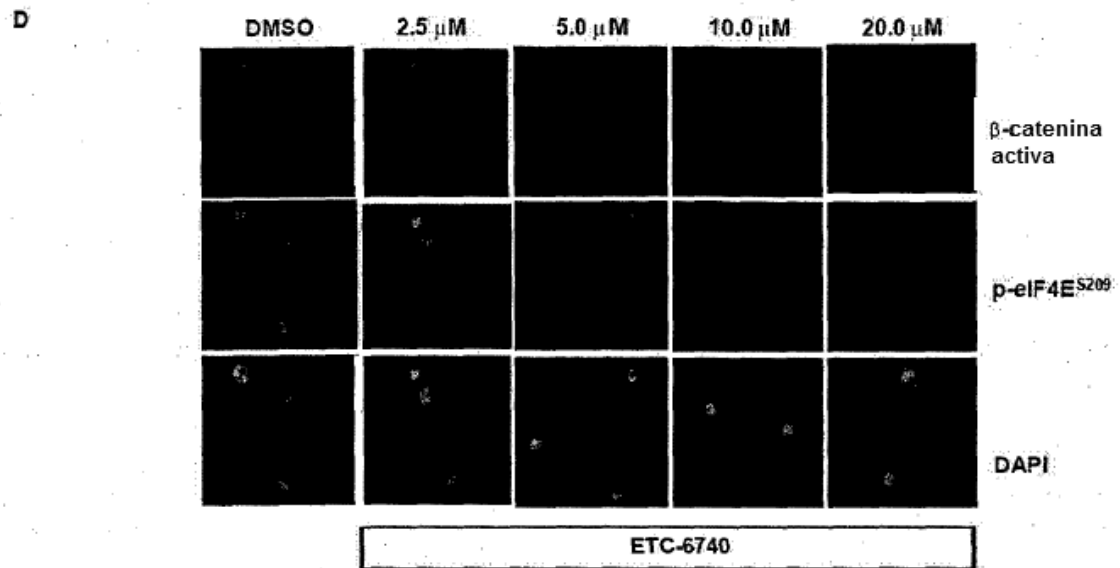


Figura 2

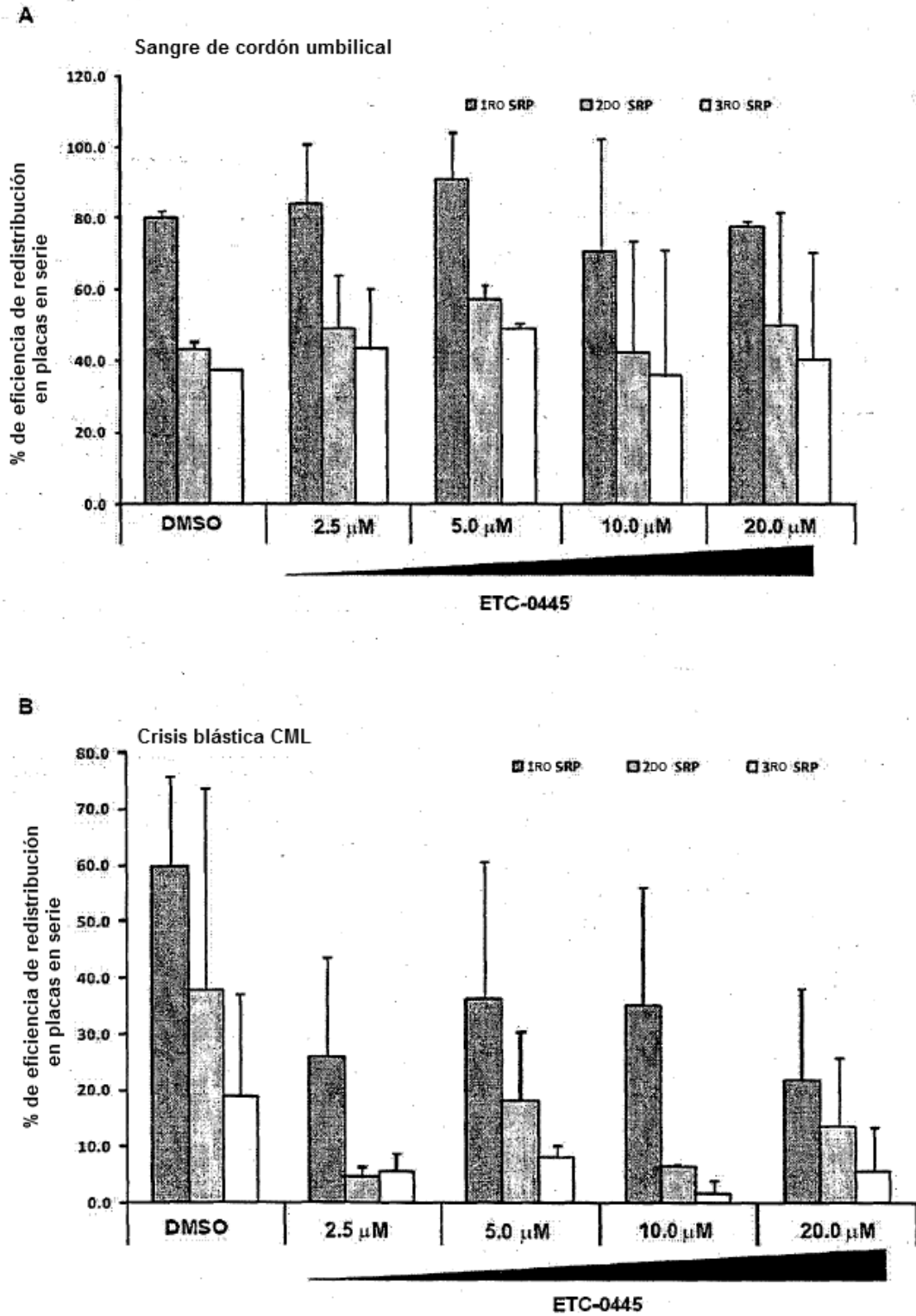


Figura 2 (cont.)

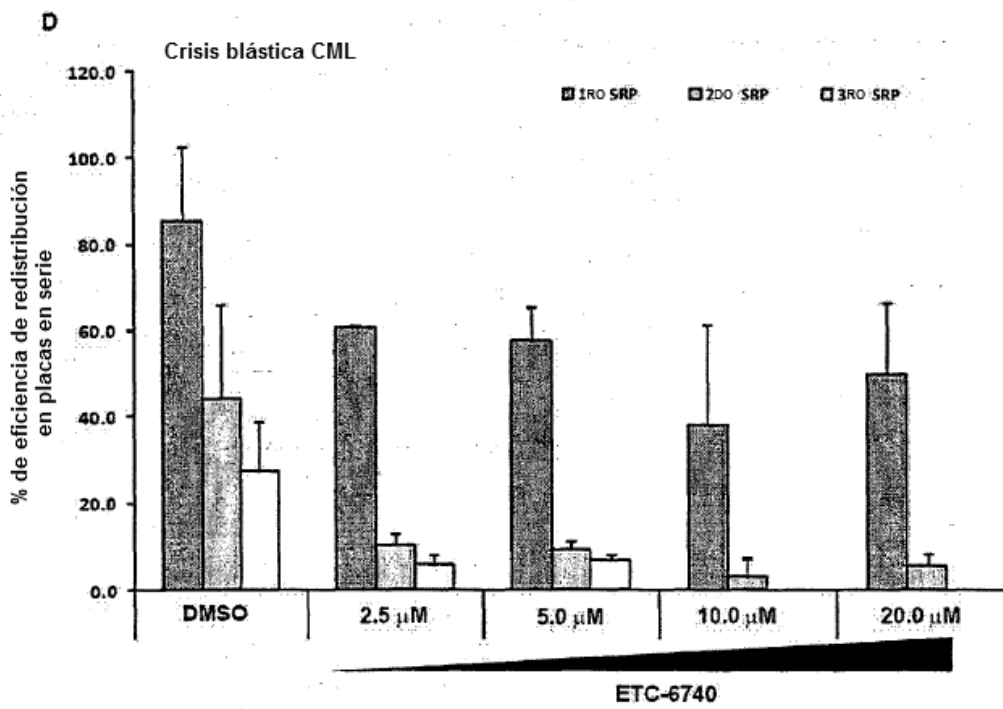
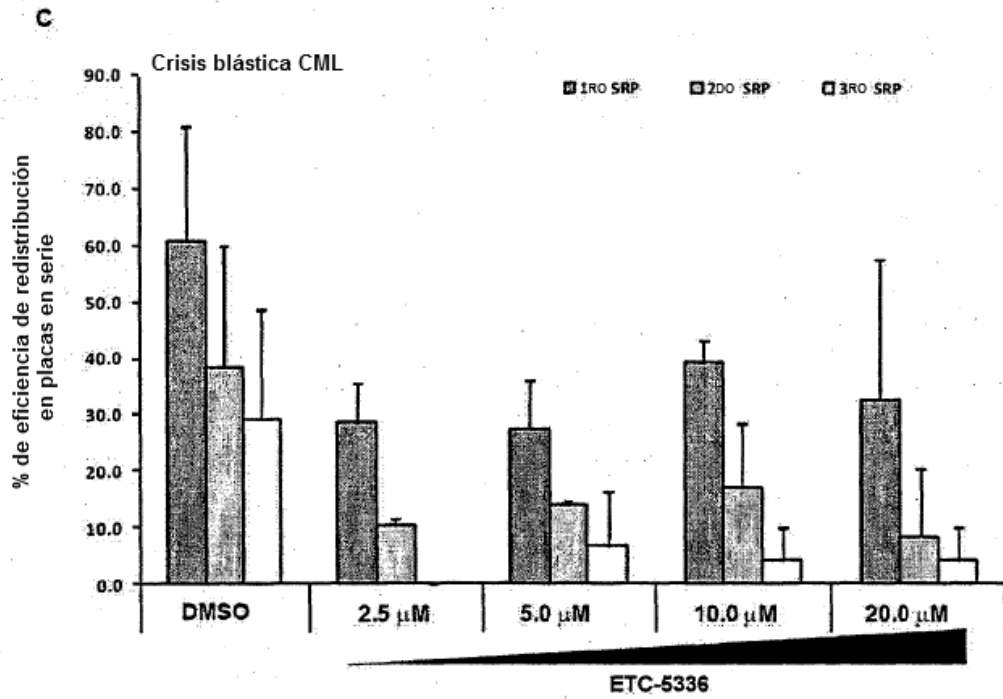
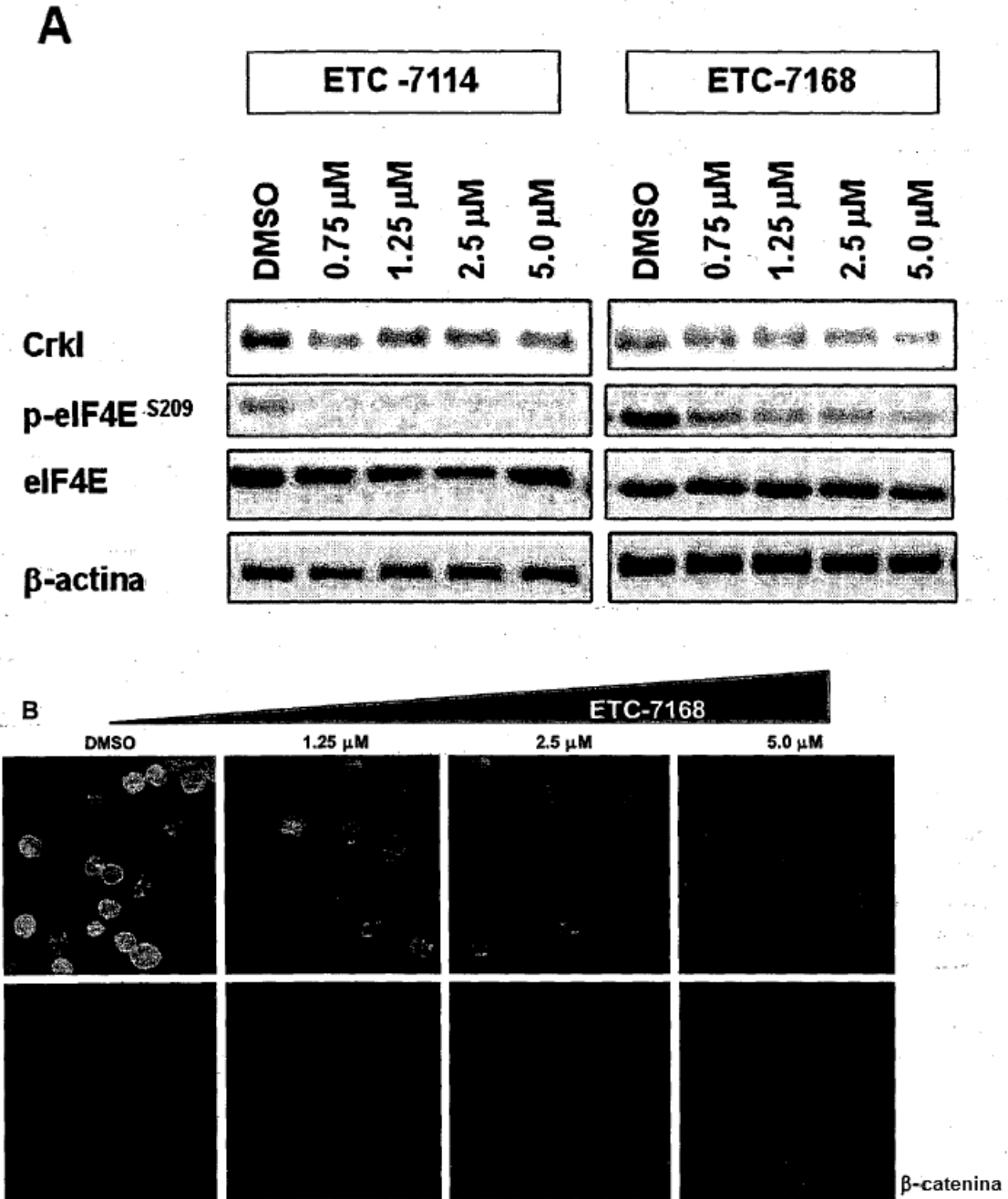


Figura 3



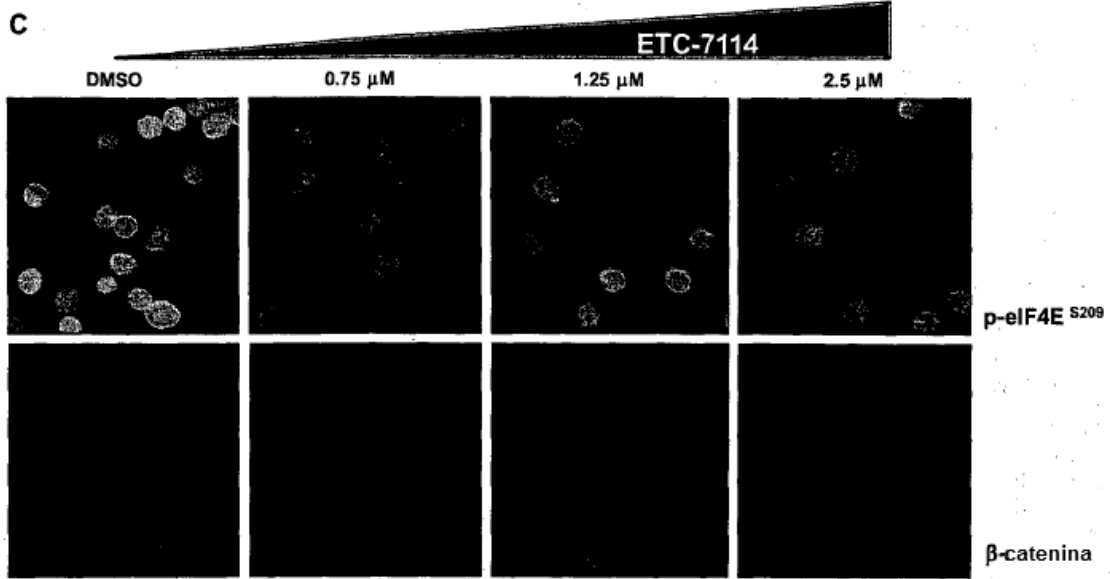


Figura 4

