(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 689 444**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2007** **E 15191241 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 3034075**

(54) Título: **Imidazotriazinas e imidazopirimidinas como inhibidores de la quinasa**

(30) Prioridad:

22.11.2006 US 860840 P
29.11.2006 US 861459 P
22.08.2007 US 957236 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2018

(73) Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

(72) Inventor/es:

ZHUO, JINCONG;
METCALF, BRIAN;
XU,MEIZHONG;
HE, CHUNHONG;
ZHANG, COLIN;
QIAN, DING-QUAN;
BURNS, DAVID M.;
LI, YUNLONG y
YAO, WENQING

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 689 444 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

Imidazotriazinas e imidazopirimidinas como inhibidores de la quinasa

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al uso de 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de mama, o cáncer de riñón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas quinasas (PKs) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes, incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación, la formación de órganos y la morfogénesis, la neovascularización, la reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando con ello las actividades celulares de los sustratos en varios contextos biológicos. Además de las funciones de los tejidos / órganos normales, muchas proteínas quinasas también desempeñan papeles más específicos en multitud de enfermedades humanas, incluyendo el cáncer. Un subconjunto de la proteína quinasas (también conocida como proteína quinasas oncogénicas), cuando se desregulan, pueden causar la formación y el crecimiento de tumores y, además, contribuir al mantenimiento y progresión del tumor (Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411 (6835) :355-365). Hasta el momento, las proteínas quinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y atractivos de proteínas diana para la intervención del cáncer y el desarrollo de fármacos.

Las proteínas quinasas pueden clasificarse como de tipo receptor y de tipo no receptor. Los receptores de tirosina quinasa (RTK) tienen una porción extracelular, un dominio transmembrana, y una porción intracelular, mientras que los no receptores tirosina quinasa son totalmente intracelulares. La transducción de señales por RTK se inicia habitualmente por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido normalmente de la dimerización del receptor, estimulación de la actividad intrínseca de la proteína quinasa de tirosina, y de la transfosforilación del receptor. Los centros de unión se crean de ese modo por moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilitan la respuesta celular apropiada, como la división celular, la diferenciación, los efectos metabólicos y los cambios en el microentorno extracelular.

En la actualidad, por lo menos diecinueve (19) subfamilias de RTK distintas han sido identificadas. Una subfamilia de RTK, denominada subfamilia HER, incluye el EGFR, HER2, HER3 y HER4, y une dichos ligandos el como factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF-α, anfiregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina. Una segunda familia de RTK, denominada subfamilia de la insulina, incluye el INS-R, el IGF-1R y el IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF", incluye el PDGF alfa y receptores beta, CSFIR, c-kit y FLK-II. Otra subfamilia de RTK, denominada subfamilia FLK, abarca la inserción de quinasa del dominio-receptor quinasa de hígado fetal-1 (KDR/FLK-1), la quinasa de hígado fetal 4 (FLK-4) y la quinasa de tipo fms tirosina 1 (flt-1). Dos otras subfamilias de RTK se han señalado como la familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-Met, Ron y Sea). Para una discusión detallada de las proteínas quinasas, véase, por ejemplo, Blume-Jensen, P. et al., Nature. 2001, 411 (6835) :355-365, y Manning, G. et al., Science. 2002, 298 (5600) :1912-1934.

El tipo no receptor de tirosina quinasa también se compone de numerosas subfamilias, incluyendo Src, Btk, Abl, Fak, Jak y. Cada una de estas subfamilias se puede subdividir en múltiples miembros que han sido frecuentemente relacionados con la oncogénesis. La familia Src, por ejemplo, es la más grande e incluye Src, Fyn, Lck y Fgr entre otros. Para una discusión detallada de estas quinasas, véase Bolen JB. No receptor proteínas tirosinas quinasas. Oncogén. 1993, 8 (8) :2025-31.

Un número significativo de tirosinas quinasas (tanto receptoras como no receptoras) están asociados con el cáncer (véase Madhusudan S, Ganesan TS. Inhibidores de la tirosina quinasa en la terapia del cáncer. Clin. Biochem. 2004, 37 (7) :618-35.). Los estudios clínicos sugieren que la sobreexpresión o desregulación de las tirosinas quinasas también pueden ser de valor pronóstico. Por ejemplo, los miembros de la familia HER de RTK se han asociado con un mal pronóstico en cáncer de mama, colorrectal, de cabeza, de cuello y cáncer de pulmón. La mutación de la tirosina quinasa c-Kit se asocia con una menor supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. En la leucemia mielógena aguda, la mutación Flt-3 predice una menor supervivencia sin la enfermedad. La expresión de VEGFR, que es importante para la angiogénesis tumoral, se asocia con una menor tasa de supervivencia en cáncer de pulmón. La expresión de la quinasa Tie-1 se correlaciona inversamente con la supervivencia en el cáncer gástrico. La expresión BCR-Abl predice de manera importante la respuesta en la leucemia mieloide crónica y la quinasa tirosina Src es una indicadora de mal pronóstico en todas la etapas del cáncer colorrectal.

c-Met, un protooncogén, es un miembro de una subfamilia distinta de los receptores de tirosinas quinasas

heterodiméricos que incluyen Met, Ron y Sea (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4 (12) :915-925; Christensen, JG et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26). El único ligando de alta afinidad para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF). La unión de HGF y c-Met induce la activación del receptor a través de la autofosforilación que resulta en un aumento de la señalización del receptor dependiente. Tanto c-Met como HGF se manifiestan ampliamente en multitud de órganos, pero su expresión se limita normalmente a las células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. Las funciones biológicas de c-Met (o vía de señalización c-Met) en los tejidos normales y tumores malignos humanos tales como el cáncer han sido bien documentados (Christensen, J.G. et al., Cáncer Lett. 2005, 225 (1) :1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11 (6) :284-292).

HGF y c-Met son necesarios para el desarrollo mamífero normal, y las anormalidades reportadas en los dos ratones HGF y c-Met-nulos se corresponden con la proximidad de expresión embrionaria y defectos de transición epiteliales-mesenquimales durante la morfogénesis de órganos (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26). De acuerdo con estos hallazgos, la transducción de la señalización y subsiguientes efectos biológicos de la secuencia HGF/c-Met ha demostrado ser importante para la interacción epitelio-mesenquimal y la regulación de la migración, invasión, proliferación y supervivencia celular, angiogénesis, morfogénesis y organización de las estructuras tridimensionales tubulares (por ejemplo, células tubulares renales, formación glandular) durante el desarrollo. Las consecuencias concretas de la activación de la secuencia c-Met en una célula / tejido dependen en gran medida del contexto.

La vía c-Met desregulada desempeña papeles importantes y a veces causales (en el caso de alteraciones genéticas) en la formación, crecimiento, mantenimiento y progresión de tumores (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.. 2003, 4 (12) :915-925; Boccaccio, C. et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6 (8) :637-645; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26). HGF y / o c-Met están sobreexpresados en porciones significativas de la mayoría de los cánceres humanos, y se asocian a menudo con pobres resultados clínicos tales como una enfermedad más agresiva, la progresión de la enfermedad, la metástasis tumoral y la supervivencia reducida del paciente. Además, los pacientes con altos niveles de proteínas HGF / c-Met son más resistentes a la quimioterapia y radioterapia. Además de la expresión anormal de HGF / c-Met, el receptor c-Met también puede activarse en los pacientes de cáncer a través de mutaciones genéticas (tanto de línea germinal como somática) y amplificación de genes. Aunque la amplificación de genes y las mutaciones son las alteraciones genéticas más comunes que se han reportado en pacientes, el receptor también puede activarse por supresiones, truncamientos, reordenamiento del gen, así como por procesamiento anormal del receptor y mecanismos reguladores negativos defectuosos.

Los diversos tipos de cáncer en los que c-Met está implicado incluyen, pero sin limitarse a: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, cervical, colangiocarcinoma, colorrectal, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de pulmón, nasofaringeal, de ovario, de páncreas, de próstata, de tiroides); sarcomas musculo esqueléticos (por ejemplo, osteosarcaoma, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma); sarcomas de tejidos blandos (por ejemplo, MFH / fibrosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de Kaposi); malignidades hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfomas, leucemia de células T adultas , leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica), y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma y tumor de Wilm (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26).

La noción de que la secuencia activada del c-Met contribuye a la formación y progresión del tumor y podría ser una buena diana para la intervención eficaz del cáncer se ha fortalecido gracias a numerosos estudios preclínicos (Birchmeier, C. et al., Nat . Rev. Mol Cell Biol. 2003, 4 (12) :915-925;. Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26;.. Corso, S. et al, Trends in Mol. . Med. 2005, 11 (6) :284-292). Por ejemplo, algunos estudios mostraron que el gen de fusión *tpr-met*, sobreexpresión de las mutaciones *c-met* y *c-met* activado causaron transformaciones oncogénicas de varios modelos de líneas celulares y dieron lugar a la formación de tumores y metástasis en ratones. Más importante aún, importantes actividades anti-tumorales (a veces la regresión del tumor) y anti-metástasis se han demostrado in vitro e in vivo con agentes que deterioran específicamente y / o bloquean la señalización de HGF / c-Met. Esos agentes incluyen anti-HGF y anticuerpos anti-c-Met, antagonistas peptídicos HGF, receptor señuelo c-Met, antagonistas peptídicos c-Met, mutaciones negativas dominantes c-Met, oligonucleótidos antisentido y ribozimas específicos c-Met, e inhibidores de quinasa selectivos de molécula pequeña c-Met (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225 (1) :1-26).

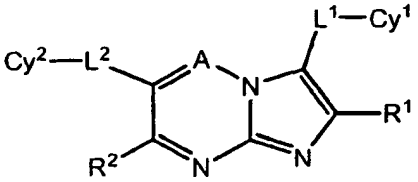
Además de la función establecida en el cáncer, la señalización anormal de HGF / c-Met también está implicada en la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis renal y regeneración, enfermedades del hígado, trastornos alérgicos, trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares, condiciones asociadas con el trasplante de órganos (Ma, H. et al, Atherosclerosis 2002, 164 (1) :79-87;..... Crestani, B. et al, Lab. Invest 2002, 82 (8) :1015-1022; Sequra-Flores, AA et al, Rev. Gastroenterol Mex 2004, 69 (4) 243-250;... Morishita, R. et al, Curr. Gene. Ther. 2004, 4 (2) 199-206;... Morishita, R. et al, J. Endocr. 2002, 49 (3) 273-284;.... Liu, Y., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002, 11 (1) :23-30;.. Matsumoto, K. et al ., Kidney Int. 2001, 59 (6) :2023-2038;. Balkovetz, DF et al, Int. Rev. Cytol. 1999, 186:225-250;..... Miyazawa, T. et al, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18 (4) 345-348;. Koch, A.E. et al, Arthritis Rheum 1996, 39 (9) :1566-1575;.. Futamatsu, H. et al, Circ. Res. 2005, 96 (... 8) 823-830;... Eguchi, S. et al, Clin-7. Transplant. 1999, 13 (6) 536-544).

A pesar de las funciones importantes / causales que la vía de c-Met juega en las enfermedades humanas anteriormente descritas incluyendo el cáncer, no hay inhibidores o antagonistas de c-Met disponibles actualmente para el tratamiento de estos trastornos en seres humanos que se asocian con un señalización anormal de HGF / c – Met. Por lo tanto, existe una clara necesidad médica no satisfecha de desarrollar nuevos compuestos como inhibidores de c-Met y otras quinasas. Los compuestos, composiciones y métodos farmacéuticos proporcionados aquí ayudan a satisfacer esta necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona el uso de 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de mama, o cáncer de riñón.

También se describen en la presente, entre otros, compuestos que son inhibidores de quinasas, incluyendo receptores tirosinas quinasas como las de la subfamilia Met, que tienen la Fórmula I:



I

o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, cuyos miembros constituyentes se definen aquí.

También se describen composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo , y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describen métodos para inhibir la actividad de una tirosina quinasa receptor o no receptor que comprenden poner en contacto la quinasa con un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para inhibir la vía de señalización de HGF/c-Met quinasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para inhibir la actividad proliferativa de una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para inhibir el crecimiento tumoral en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para inhibir la metástasis tumoral en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen métodos para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la desregulación de la vía de señalización de HGF/c-MET, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo .

También se describen métodos para tratar el cáncer en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto de Fórmula I para su uso en terapia.

También se describe un compuesto de Fórmula I para su uso en la preparación de un medicamento para su

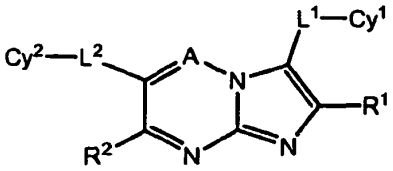
uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona el uso de 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de mama, o cáncer de riñón.

Un compuesto que es 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida es referido en la presente como un "compuesto de la invención".

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos que son inhibidores de quinasas, incluyendo receptores de tirosinas quinasas tales como los de la subfamilia Met, que tienen la Fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o profármacos de los mismos, en donde:

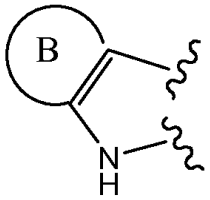
A es N o CR^3;
Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 W-X-Y-Z-;
Cy^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5-W'-X'-Y'-Z ';
L^1 es $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(arileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterocicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heteroarileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)O(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6C(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, o $(CR^4R^5)_pS(O)_2NR^6(CR^4R^5)_q$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)O^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)O^eO^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

L^2 es $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$-(cicloalquileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$-(arileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$-(heterocicloalquileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$-(heteroarileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(O)O(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9C(O)NR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)NR^7(CR^8R^9)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$, o $(CR^7R^8)_sS(O)_2NR^9(CR^7R^8)_t$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno, o heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^4, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;
R^1 es H o -W"-X"-Y"-Z";
R^2 es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^A, SR^A, $C(O)R^B$, $C(O)NR^CR^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^CR^D$, NR^CR^D, $NR^CC(O)R^B$, $NR^CC(O)NR^CR^D$, $NR^CC(O)OR^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^CR^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^CS(O)_2R^B$, o $S(O)_2NR^CR^D$;

R^3 es H, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^A, SR^A, $C(O)R^B$, $C(O)NR^CR^D$, $C(O)OR^A$, $OC(O)R^B$, $OC(O)NR^CR^D$, NR^CR^D, $NR^CC(O)R^B$, $NR^CC(O)NR^CR^D$, $NR^CC(O)O^A$, $S(O)R^B$, $S(O)NR^CR^D$, $S(O)_2R^B$, $NR^CS(O)_2R^B$ y $S(O)_2NR^CR^D$; en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^5 , halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$,

$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^2 y $-L^2-Cy^2$ están unidos entre sí para formar un grupo de formula:



donde el anillo B es un anillo de arilo fusionado o de heteroarilo fusionado, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 -W'-X'-Y'-Z';

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halo, OH, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxialquilo, cianoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, CN, y NO_2;
o R^4 y R^5 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo, cianoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, CN, y NO_2;
R^6 es H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} ;
R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halo, OH, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, y NO_2;
o R^7 and R^8 junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 eslabones de cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, OH, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, y NO_2;
R^9 es H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6};
W, W', and W" son independientemente ausentes o independientemente seleccionados entre alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, O, S, NR^h, CO, COO, $CONR^b$, SO, SO_2, $SONR^h$ y NR^hCONR^i, donde cada uno de los alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, y alquinileno C_{2-6} es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, y dialquilamino C_{2-8};
X, X', y X" son independientemente ausentes o independientemente seleccionados entre alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterocicloalquileno, donde cada uno de los alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterocicloalquileno es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO_2, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxialcoxi C_{2-8}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^hR^i$, amino, alquilamino C_{1-6}, y C_{2-8} dialquilamino;
Y, Y', y Y" son independientemente ausentes o independientemente seleccionados entre alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, O, S, NR^h, CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2, $SONR^h$, y NR^hCONR^i, donde cada uno de los alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, y alquinileno C_{2-6} es opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, y dialquilamino C_{2-8};
Z, Z', and Z" son seleccionados independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-6}, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O),NR^{c2}R^{d2}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son sustituidos opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;
en el que dos -W-X-Y-Z, adyacentes junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 4-20 eslabones o un anillo fusionado de heterocicloalquilo de 4-20 eslabones, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes elegidos independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, arilo,

cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;
donde dos -W'-X'-Y'-Z', adyacentes junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 4-20 eslabones o un anillo fusionado de heterocicloalquilo de 4-20 eslabones, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes elegidos independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{g})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;
Cy^3, Cy^4, y Cy^5, se seleccionan independientemente de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes elegidos independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{g})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{g})NR^{c4}R^{d4}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
R^A es H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo en el que dicho alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo es sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, y alquilo C_{1-4};
R^B es H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo en el que dicho alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo es sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, y alquilo C_{1-4};
R^C y R^D son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, o alquinilo C_{2-4} en el que dicho alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, o alquinilo C_{2-4} es sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, y alquilo C_{1-4};
o R^C y R^D junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes elegidos independientemente entre OH, CN, amino, halo, y alquilo C_{1-4};
R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, and R^{a4} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
R^b, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, y R^{b4} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
R^c y R^d son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
o R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones de heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
R^{c1} y R^{d1} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones de heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};
R^{c2} y R^{d2} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo, y biheteroarilo, donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo, y biheteroarilo, son sustituidos

opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialquilo; cianoalquilo, arilo, heteroarilo, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alcoxialquilo, y alcoxialcoxi; .

o R^{c2} and R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones de heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, hidroxialquilo; cianoalquilo, arilo, heteroarilo, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alcoxialquilo, y alcoxialcoxi

R^{c3} son R^{d3} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones de heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi $C_{1-6;}$

R^{c4} y R^{d4} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

o R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de 4-, 5-, 6- o 7 eslabones de heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi $C_{1-6;}$

R^e, R^{e1}, R^{e2}, y R^{e4} son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, y heterocicloalquilalquilo;

R^f, R^{f1}, R^{f2}, y R^{f4} son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

R^g es H, CN, y NO_2;

R^h y R^i son seleccionados independientemente entre H y alquilo C_{1-6};

R^j es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

s es 0, 1, 2, 3, o 4; y

t es 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunos casos, cuando A es CH, entonces L^1 es distinto de CO o $(CR^4R^5)_u$ en donde u es 1.

En algunos casos, cuando A es CH, entonces L^1 es distinto de $(CR^4R^5)_pC(O)(CR^4R^5)_q$ o $(CR^4R^5)_v$ en donde v es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En algunos casos, cuando A es CH, entonces L^1 es $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(arileno)-$(CR^4R^{5)})_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterocicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterorileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)O(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6C(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, $o(CR^4R^5)_pS(o)_2NR^6(CR^4R^5)_q$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heterorileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3, Halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N3, O^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $yS(O)_2NR^cR^d$;

En algunos casos, cuando A es CH, entonces L^1 es $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, p es 0, q es 0.

En algunos casos, cuando A es N, entonces L^1 es $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, p es 0, q es 0.

En algunos casos, A es N.

En algunos casos, A es CR^3.

En algunos casos, A es CH.

En algunos casos, Cy^1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W-X-Y-Z.

En algunos casos, Cy^1 es arilo sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4, o 5 -W-X-Y-Z.

En algunos casos, Cy^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W-X-Y-Z.

En algunos casos, Cy^2 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^2 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z' en el que al menos uno de dichos -W'-X'-Y'-Z' es $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, Cy^2 es arilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^1 es quinolinilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 -W-X-Y-Z.

En algunos casos, Cy^1 es quinolinilo.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(arileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterocicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heteroarileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $O(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eO^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(arileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterocicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heteroarileno)-$(CR^4R^5)_q$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eO^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $yS(O)_2NR^cR^d$.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$en donde dicho cicloalquileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eO^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^byS(O)_2NR^cR^d$.

En algunos casos, L^1 es CH_2 o CH_2CH_2 o cicloalquileno.

En algunos casos, L^1 es CH_2 o ciclopropileno.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(arileno)-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-(heterocicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$, o $(CR^4R^5)_p$-(heteroarileno)-$(CR^4R^5)_q$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heteroarileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eO^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $yS(O)_2NR^cR^d$.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_p$-(cicloalquileno)-$(CR^4R^5)_q$ en donde dicho cicloalquileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunos casos, L^1 es cicloalquileno.

En algunos casos, L^1 es ciclopropileno.

En algunos casos, L^1 es $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$ o $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$.

En algunos casos, L^1 es O o S.

En algunos casos, L^2 es $(CR^7R^8)_r$.

En algunos casos, L^2 es $(CR^7R^8)_r$ y r es 0.

En algunos casos, L^2 es $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$-(cicloalquileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$-(arileno)-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$-(heterocicloalquileno)-$(CR^7R^8)_t$, o $(CR^7R^8)_s$-(heteroarileno)-$(CR^7R^8)_t$, en donde dicho cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno, o heteroarileno es opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre Cy^4, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{cl}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunos casos, L^2 es $(CR^7R^8)_r$, $(CR^7R^8)_s$-(cicloalquileno)-$(CR^7R^8)_r$, o $(CR^7R^8)_s$-(arileno)-$(CR^7R^8)_r$, en donde dicho cicloalquileno o arileno está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre Cy^4, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}=R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}Rc^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$,$P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunos casos, L^2 es $(CR^7R^8)_s$-(cicloalquileno)-$(CR^7R^8)_r$. o $(CR^7R^8)_s$-(arileno)-$(CR^7R^8)_t$, donde dicho cicloalquileno o arileno es opcionalmente sustituido por 1, 2, or 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre Cy^4, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$,$NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{c1}R^{f1}$. $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunos casos, L^2 es cicloalquileno o arileno.

En algunos casos, L^2 es arileno.

En algunos casos, Cy^2 es arilo sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^2 es heteroarilo sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^2 es cicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4, o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, Cy^2 es heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4; o 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunos casos, R^1 es H.

En algunos casos, R^2 es H.

En algunos casos, R^3 es H.

En algunos casos, R^4 es H.

En algunos casos, R^5 es H.

En algunos casos, R6 es H.

En algunos casos, R^7 es H.

En algunos casos, R^8 es H.

En algunos casos, R^9 es H.

En algunos casos, -W-X-Y-Z es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{d2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^2R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y

heterocicloalquilo, donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NRc^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{12}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$,$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, -W-X-Y-Z es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c1}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{d2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, -W-X-Y-Z es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, N_3, o OR^{a2}.

En algunos casos, -W-X-Y-Z es OR^{a2}.

En algunos casos, -W-X-Y-Z es metoxi.

En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo, C_{1-6} alquilo, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes elegidos independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C_{1-6}, , haloalquilo C_{1-6}, halosulfanil, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, o $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

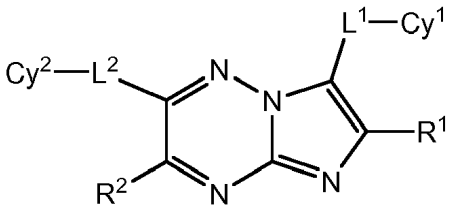
En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, N_3, o OR^{a2}.

En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es halo o $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

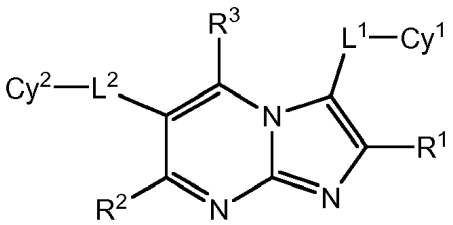
En algunos casos, -W'-X'-Y'-Z' es $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

En algunos casos, m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen la Fórmula IIa o IIb:

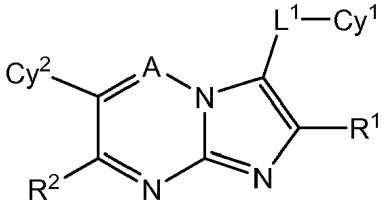


IIa.



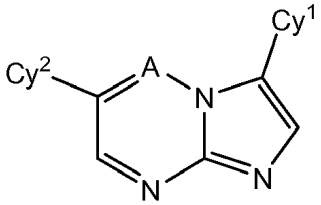
IIb.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen la Fórmula III:



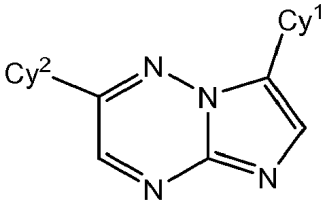
III.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen la Fórmula VI:



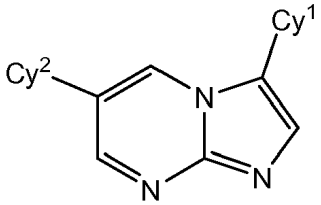
VI.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen Fórmula VIIa:



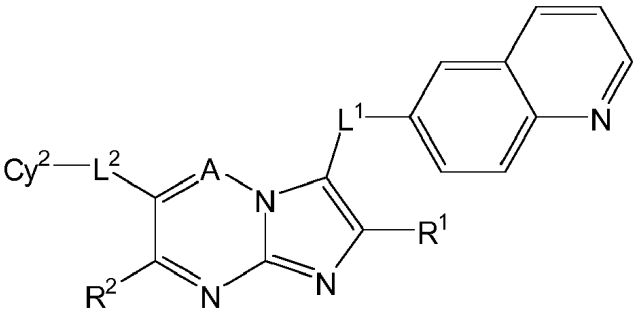
VIIa.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen la Fórmula VIIb:



VIIb.

En algunos casos, los compuestos descritos en este documento tienen Fórmula VIII:



VIII.

En varias partes de este documento, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las

subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C_{1-6} " de a conocer individualmente el metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

Se pretende además que los compuestos de la invención sean estables. Tal como se utiliza en la presente memoria "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y que se puede formular preferiblemente en un agente terapéutico eficaz.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que están claramente descritas en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación como una única forma de realización. A la inversa, diversas características de la invención que están brevemente descritas en el contexto de una única forma de realización, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquileno" se refiere a un grupo de unión de alquilo.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un doble enlace carbono-carbono o más. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, y similares.

Como se usa en este documento, "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo de unión.

Como se usa en la presente memoria, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un triple enlace carbono-carbono o más. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, y similares.

Como se utiliza en este documento, "alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo de unión.

Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2, F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, y similares.

Como se usa aquí, "arilo" se refiere a un monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunos modos de realización, los grupos de arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, "arileno" se refiere a un grupo de unión de arilo.

Como se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen alquilo ciclado, alquenilo, y alquinilo. Los grupos de cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo espirociclos. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, o de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos de cicloalquilo pueden tener además 0, 1, 2, o 3 dobles enlaces y / o 0, 1, o 2 enlaces triples. También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo de pentano, penteno, hexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados se puede unir tanto a la porción aromática como a la no aromática. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo se pueden oxidar, por ejemplo, con un sustituyente oxo o sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares.

Como se usa en este documento, "cicloalquileno" se refiere a un grupo cicloalquilo de unión.

Como se usa en este documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo del anillo de formación de N en un grupo heteroarilo también se puede oxidar para formar un resto de N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo,

quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en este documento, "heteroarileno" se refiere a un grupo heteroarilo de unión.

Como se utiliza aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático donde uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo, como O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrobenzofurilo 2,3, benzodioxol 1,3, benzo-dioxano1,4, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos. Un grupo heterocicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados se puede unir tanto a la porción aromática como aromática. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos donde uno o más formadores de anillo están sustituidos por átomos de 1 o 2 grupos oxo o sulfido. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 20, 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunos modos de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces.

Como se usa aquí, "heterocicloalquileno" se refiere a un grupo heterocicloalquilo de unión.

Como se usa en este documento, "arilcicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido por un grupo arilo.

Como se usa en este documento, "arilheterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo sustituido por un grupo arilo.

Como se utiliza aquí, "arilheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido por un grupo arilo.

Como se usa en este documento, "biarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido por otro grupo arilo.

Como se usa aquí, "heteroarilcicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido por un grupo heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilheterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo sustituido por un grupo heteroarilo.

Como se usa en este documento, "heteroarilarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido por un grupo heteroarilo.

Como se utiliza en este documento, "biheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido por otro grupo heteroarilo.

Como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en este documento, "halosulfanil" se refiere a un grupo de azufre que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Ejemplos de grupos halosulfanil incluyen grupos pentahalosulfanil tales como SF_5.

Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo -O-. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Como se usa en este documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por OH.

Como se usa en este documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por CN.

Como se usa en este documento "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alcoxi.

Como se usa en este documento, "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido por alcoxi.

Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo (haloalquilo)-O-.

Como se usa en este documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

Como se usa en este documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heterocicloalquilo.

Como se usa en este documento, "amino" se refiere a NH_2.

Como se usa en este documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

Como se usa en este documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tiene uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, como mediante resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces C = N dobles, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria, y todos los isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautómericas resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplo de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de enamina-imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo , imidazol 1H y 3H, triazol-1,2,4 1H, 2H y 4H, isoindol 1H y 2H, y pirazol 1H y 2H. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente encerradas en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen aproximadamente al menos un 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97, o 99% en peso del compuesto de la invención, o sal del mismo. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son de rutina en la técnica.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se utiliza aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un ácido o resto de base existente a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, minerales o sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las convencionales sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido libre o las formas base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, medios no acuosos como éter , acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio razonable del médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una coeficiente beneficio/riesgo razonable.

También se describen en este documento profármacos de los compuestos descritos en este documento. Como se utiliza aquí "profármacos" se refiere a cualquier portador unido covalentemente que libera el fármaco original activo cuando se administra a un mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se adhieren, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo,* a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar un hidroxilo libre, un grupo amino, sulfhidrilo, o carboxilo, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados de benzoato de alcohol y grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la ACS Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, Ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Síntesis

El compuesto de la invención y otros compuestos descritos en este documento pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. El compuesto de la invención y otros compuestos descritos en este documento se pueden sintetizar usando los métodos que se describen en los sucesivo a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica.

El compuesto de la invención y otros compuestos descritos en este documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.); también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos descritos en este documento pueden ser controlados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C) espectrometría de espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados la puede determinar fácilmente un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

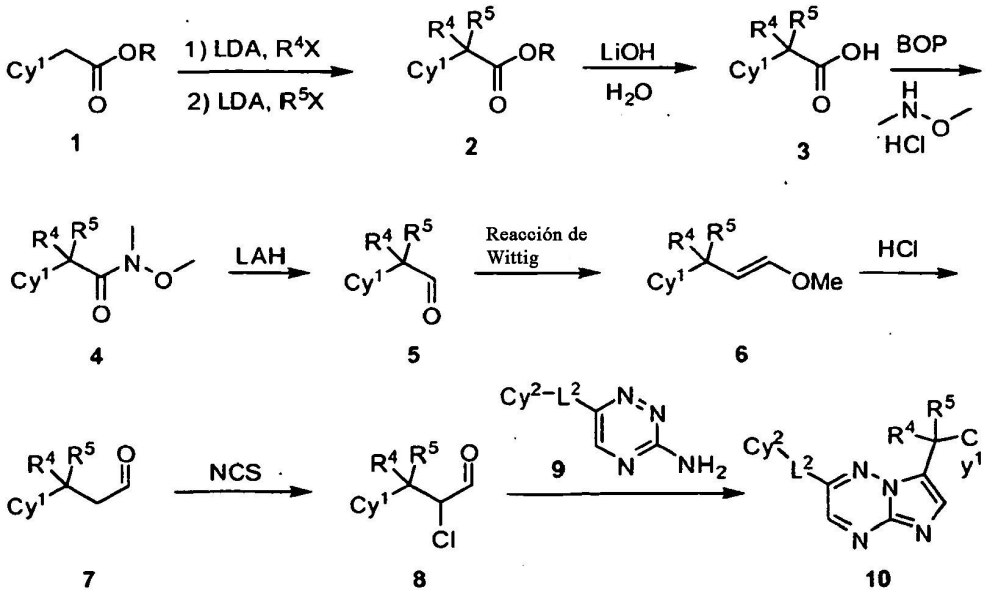
Las reacciones de los procedimientos descritos en este documento se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional utilizando un "ácido quiral de resolución", que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición adecuada de un disolvente de elución puede determinarla un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención y otros compuestos descritos en este documento pueden prepararse, por ejemplo, utilizando las secuencias de reacción y técnicas tal como se describe a continuación.

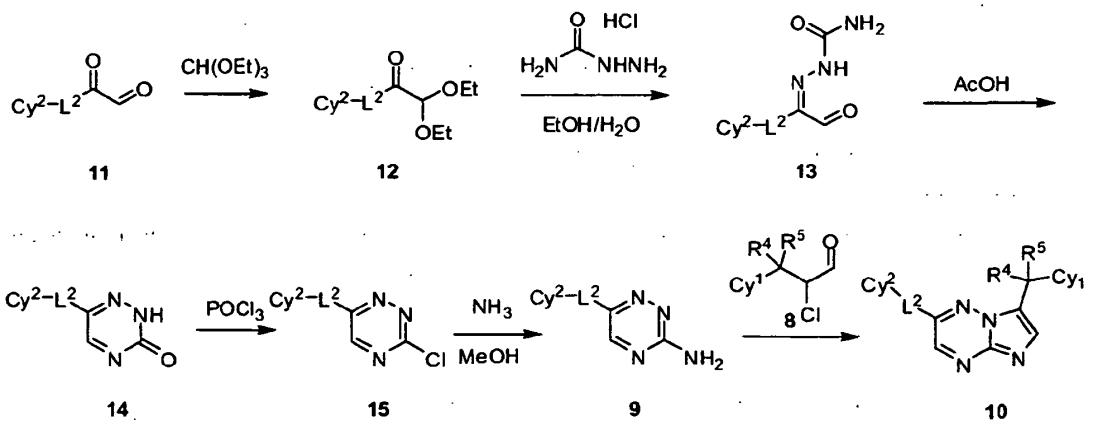
Una serie de imidazo [1,2-b] [1,2,4] triazina de fórmula 10 se puede preparar por los métodos esbozados en el Esquema 1. Las alquilaciones de éster 1 con haloalquilo (R^4X o R^5X, X = Cl, Br, I) usando una base adecuada como, pero sin limitarse a, NaH, diisopropilamida de litio (LDA), sodio bis (trimetilsilil)amida (NaHMDS), o litio bis (trimetilsilil)amida (LiHMDS) puede dar el correspondiente éster 2 que puede ser hidrolizado al ácido 3 con disolución alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio. El acoplamiento del ácido 3 con N, O-hidrocloruro de dimetilamina en presencia de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)- hexafluorofosfato de fosfonio (BOP), o N-(3-dimetilaminopropil)-N'- hidrocloruro de etilcarbodiimida (EDCI), o N, N, N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-l-il) hexafluorofosfato de uronio (HATU), o O- (benzotriazol-l-il)- N, N, N', N ' – hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), o N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) puede producir la amida 4 que se reduce al aldehído 5 por litio tetrahidroaluminato (LAH). La reacción de Wittig del aldehído 5 con (metoximetil) (trifenil) bromuro de fosfonio y una base adecuada tal como NaH, sodio, litio sodio bis (trimetilsilil)amida (NaHMDS), o litio bis (trimetilsilil)amida (LiHMDS) puede dar un derivado de metoxietano 6 que se puede convertir en el aldehído 7 por tratamiento con solución acuosa de HCl. La reacción del aldehído cloro-8, que puede obtenerse a partir del aldehído 7 por tratamiento con NCS con 2-aminotriazina 9 proporciona derivados de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina 10.

Esquema 1



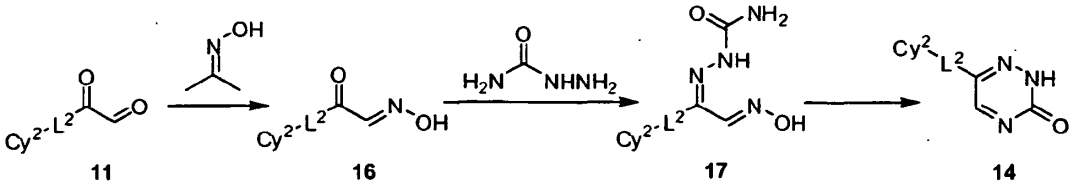
Las 2-aminotriazinas 9 se pueden preparar mediante el método esbozado en el Esquema 2. La semicarbazida 13 se puede preparar por reacción del hidrocloruro de semicarbazida con oxo-acetal 12 que, a su vez, puede obtenerse a partir de oxo acetaldehído 11 por tratamiento con trietilformato. El cierre del anillo intramolecular de 13 puede proporcionar la triazinona 14 que se puede convertir en el correspondiente cloruro 15 por reflujo con $POCl_3$en un disolvente inerte como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF). La sustitución del cloro en 15 con amoníaco puede dar 2-aminotriazinas 9 que se pueden convertir a 10 por reacción con el cloruro 8.

Esquema 2



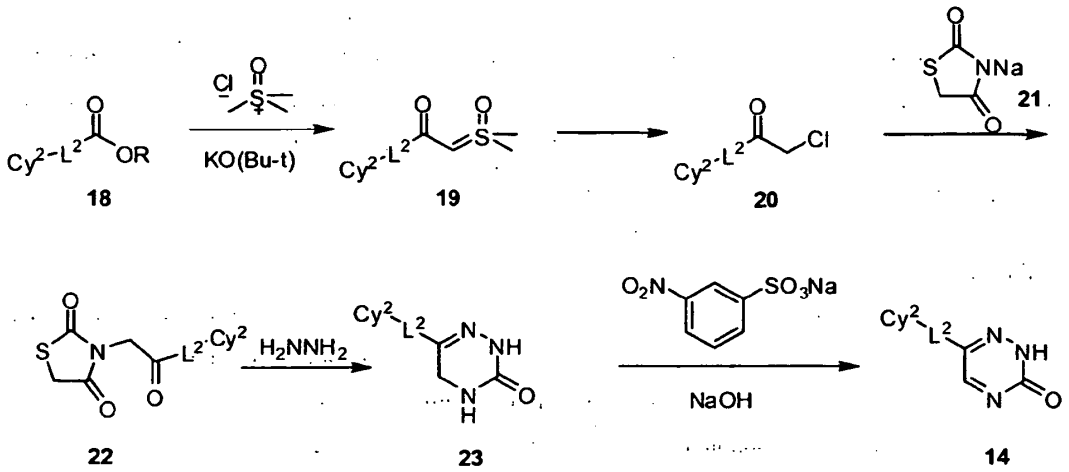
Alternativamente, la triazinona 14 prepararse de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 3. El oxo-acetaldehído 11 se puede transformar en la correspondiente oxo-oxima 16. La reacción de 16 con semicarbazida puede dar el compuesto 17. La hidrólisis de la oxima en 17 seguido por el cierre intramolecular del anillo puede proporcionar el compuesto 14.

Esquema 3



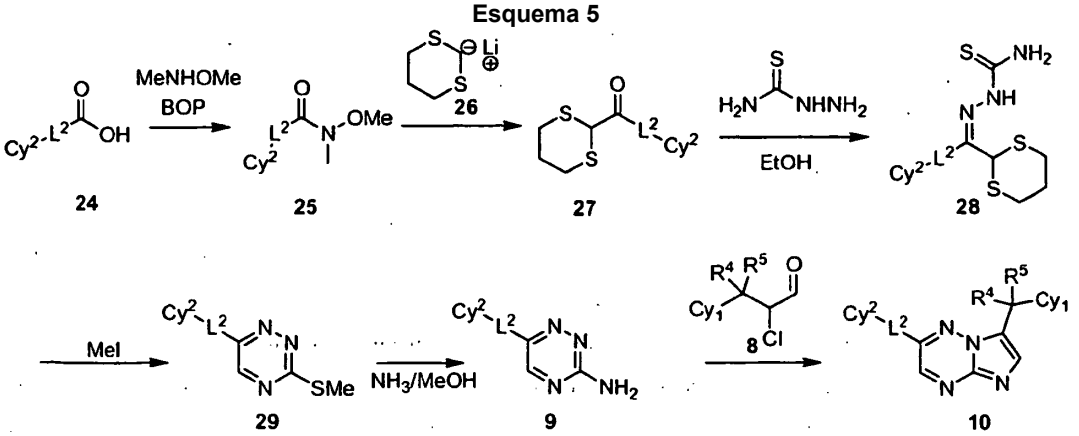
Como alternativa adicional, el compuesto 14 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Esquema 4. El éster de ácido 18 puede convertirse en alfa-halo cetona 20 mediante tratamiento con dimetilsulfoxonio metilido, generado por reflujo de cloruro de trimetilsulfoxonio con potaso terc-butóxido en THF, seguido de una reacción de escisión con cloruro de hidrógeno anhidro a aproximadamente 65 º C. La N-alquilación de α-halo cetona 20 con la sal sódica de 2,4-tiazolidindiona puede producir la 2,4-tiazolidindiona N-sustituida que se puede convertir a dihidrotriazinona 23. La oxidación de 23 con oxidantes adecuados como sodio 3-nitrobencenosulfonato o terct-butilhipoclorito o DDQ puede producir la triazinona 14.

Esquema 4



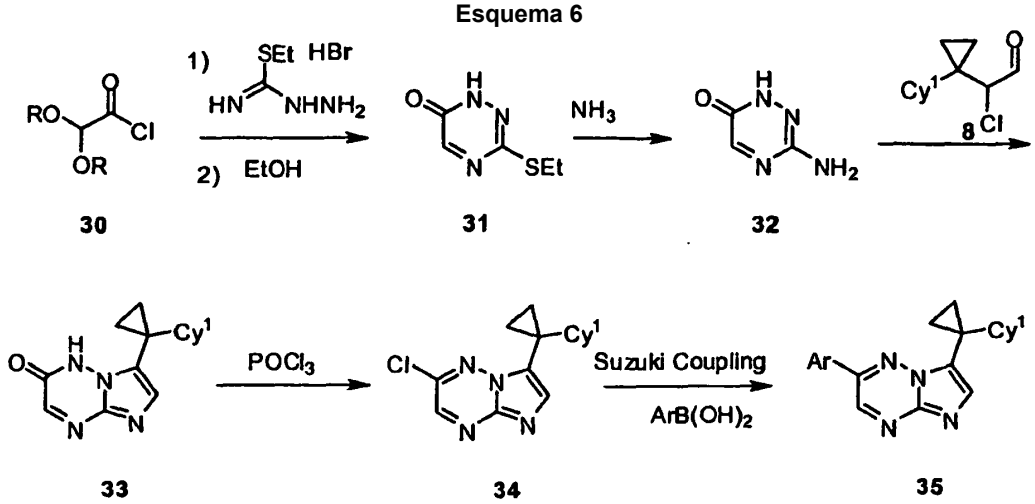
De una manera similar, la triazina 3 se pueden preparar por el los métodos esbozados en el Esquema 5. La amida 25, que se obtiene por acoplamiento del ácido 24 con N, O-dimetilhidroxilamina en presencia de BOP o DCC, se puede convertir en la correspondiente cetona 27 por reacción con un agente de litio 26 que se puede producir por tratamiento de 1,3-ditiano con n-butil-litio a baja temperatura. El reflujo de la cetona 27 con tiosemicarbazida en un disolvente inerte tal como etanol o tolueno, en presencia de un ácido como el ácido 4-toluenosulfónico puede proporcionar el compuesto 28. La alquilación del compuesto 28 con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidróxido de sodio puede dar triazina 29 que puede ser transformada en el compuesto 9. La triazina 3 puede prepararse a partir de 9 como se ha descrito previamente.

Esquema 5



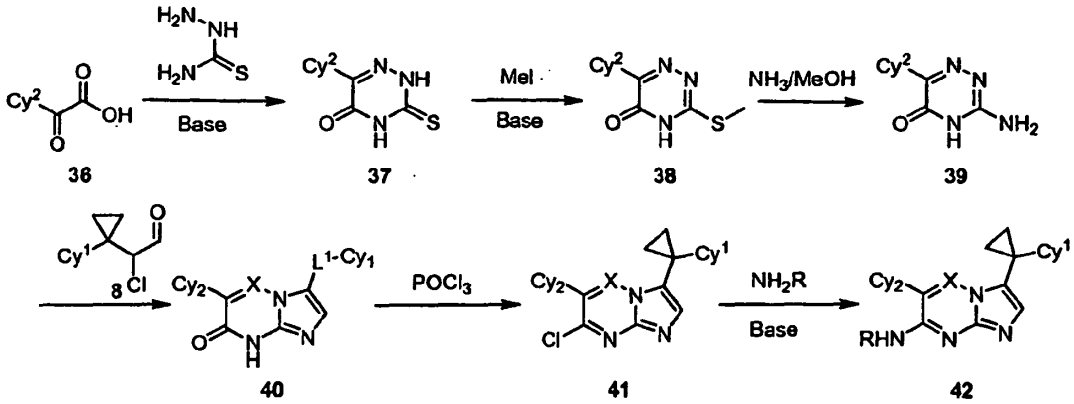
Una serie de derivados de triazina de fórmula 35 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6. El derivado de amina 32 puede obtenerse a partir del cloruro 30 por tratamiento con hidrobromuro de hidrazinacarbimidatiolada de etilo seguido de sustitución con hidrazina. La reacción 32 con cloruro de ácido 8 puede producir la triazinona 33 que puede transformarse en el correspondiente cloruro 34. El acoplamiento de suzuki 34 con $ArB(OH)_2$ da el derivado de triazina 35.

Esquema 6



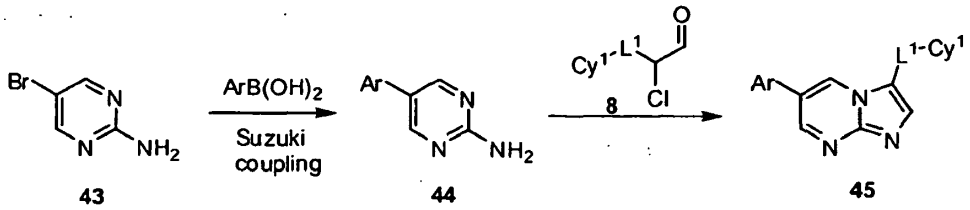
Una serie de derivados de triazina de fórmula 42 puede prepararse de acuerdo con los procedimientos esbozados en el Esquema 7. El tratamiento del ácido 36 con tiosemicarbacida en presencia de una base como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similares puede dar el compuesto 37 que puede convertirse en el compuesto 38 por alquilación con yoduro de metilo. La triazinona 39 puede obtenerse a partir de 38 por sustitución con amoniaco seguido de la reacción con el cloruro 8. El compuesto 39 puede transformarse en el correspondiente cloruro 40 por tratamiento con $POCl_3$o $SOCl_2$. La reacción de 40 con una amina apropiada puede producir el derivado de triazina 41.

Esquema 7



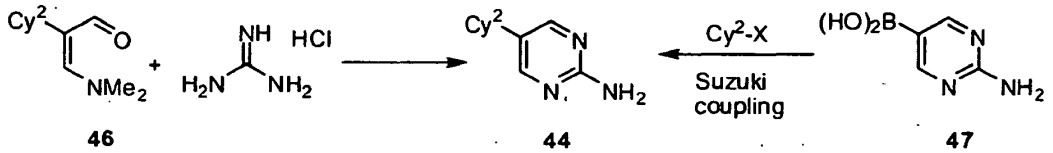
Una serie de derivados de triazina de fórmula 45 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 8. El acoplamiento de Suzuki de bromopirimidina 43 con un ácido arilborónico $ArB(OH)_2$ puede dar 2-aminotriazina 44 que puede reaccionar con cloro-aldehído 8 para proporcionar el derivado de triazina 35.

Esquema 8



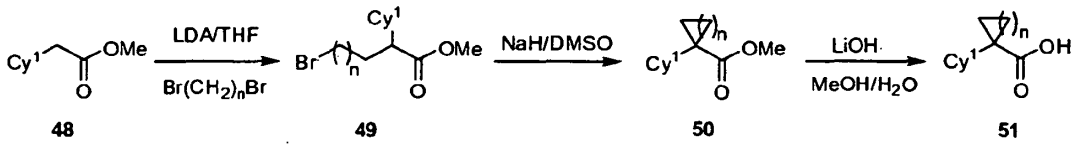
La 2-aminotriazina 44 puede prepararse por el método descrito en el esquema 9. La 2-aminopirimidina 44 se puede obtener por calentamiento de una mezcla de un enaminaldehído 46 con clorhidrato de guanina. Alternativamente, el acoplamiento de Suzuki de ácido borónico aminopirimidinil 47 con haluro aromático Cy^2-X (Cy^2 es un resto aromático y X = Cl, Br, I) proporciona la 2-aminopirimidina 44.

Esquema 9



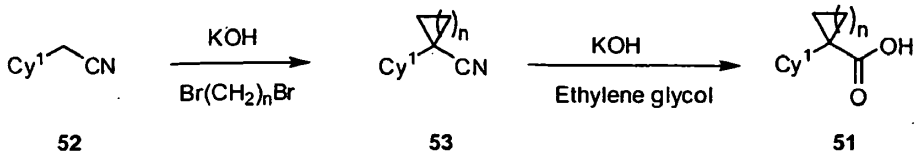
Una serie de ácidos cicloalquilocarboxílicos fórmula 51 puede prepararse por el método descrito en el esquema 10. La mono-alquilación del metilo alfa-sustituido 48 con un alquilenodihalido como dibromuro de etileno, 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano puede proporcionar el producto 49 mono-alquilado, seguido por tratamiento ya sea con 1) hidruro de sodio en dimetisulfoxido (DMSO) o DMF o 2) diisopropilamida de litio (LDA) en THF puede proporcionar los ésteres de ácido cicloalquilocarboxílico 50. La hidrólisis de 50 en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similares, puede dar el correspondiente ácido 51.

Esquema 10



Alternativamente, una serie de ácidos cicloalquilocarboxílicos de fórmula 51 puede prepararse a partir del correspondiente nitrilo 52 como se muestra en el Esquema 12. El acetonitrilo alfa-sustituido 52 puede ser tratado con hidróxido de potasio y alquilenodihalidos tales como dibromuro de etileno, 1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano, y similares, para proporcionar cicloalquilocarbonitrilos sustituidos 53, que pueden seguirse por medio de hidrólisis para dar el deseado ácido cicloalquilocarboxílico 51.

Esquema 12



Métodos de uso

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de las proteínas quinasas. Ejemplo de proteína quinasas moduladas por los compuestos de la invención incluyen los RTK de la subfamilia HER (por ejemplo, EGFR, HER2, HER3 y HER4), de la subfamilia de la insulina (por ejemplo, INS-R, el IGF-1R y el IR R-), de la subfamilia de PDGF (por ejemplo, los receptores alfa y beta PDGF: CSFIR, c-kit y FLK-II-), de la subfamilia FLK (por ejemplo, dominio de inserción de quinasa del - receptor quinasa de hígado fetal-1 (KDR/FLK-1), la quinasa de hígado fetal 4 (FLK-4) y las quinasas de tirosina de tipo fms 1 y 3 (flt-1 y flt-3)), de la familia del receptor de FGF (por ejemplo, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4), de la subfamilia Met (por ejemplo, c-Met, Ron amd mar), y de las subfamilias Src, Abl, y Jak (por ejemplo, Jak1, Jak2, y Jak3). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención modulan la actividad de c-Met.

El término "modular" significa que se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. La modulación puede ocurrir in vitro o in vivo. La modulación también puede ocurrir en una célula. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de modulación de una proteína quinasa, como una RTK, poniéndose en contacto con la enzima (o célula o muestra que contiene la enzima) con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en este documento.

El compuesto de la invención y otros compuestos descritosen este documento pueden actuar como inhibidores de una o más proteínas quinasas. En algunas realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de inhibición de una RTK de las subfamilias Met o FLK. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de inhibición de c-Met, KDR, o quinasa flt-3. En otras realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden utilizar como inhibidores de c-Met. En otras realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de c-Met.

El tratamiento de una célula (in vitro o in vivo) que expresa una proteína quinasa con un compuesto de la invención puede resultar en la inhibición de la vía de señalización de ligando/quinasa y la inhibición de los eventos secuencia abajo relacionados con la vía de señalización como la proliferación celular y la motilidad celular aumentada. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden bloquear y/o afectar a los procesos bioquímicos y biológicos resultantes de la activación de la secuencia c-Met, incluyendo, pero sin limitarse a, la activación de la quinasa c-Met (por ejemplo, fosforilación de c-Met) y de señalización (activación y reclutamiento de sustratos celulares, como Gab1, Grb2, Shc y c-Cbl y la posterior activación de una serie de transductores de señal incluyendo quinasa PI-3, PLC-γ, STATs, ERK1/2 y FAK), proliferación y supervivencia celular, motilidad celular, migración e invasión, metástasis, angiogénesis, y similares. Por tanto, se describen métodos para inhibir una vía de señalización ligando/quinasa como la vía de señalización de HGF/c-Met quinasa en una célula poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención u otros compuestos descritos en este documento. También se proporcionan métodos para inhibir la actividad proliferativa de una célula o inhibir la motilidad celular poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención u otros compuestos descritos en este documento.

Se describen métodos para tratar enfermedades asociadas con una vía de señalización de quinasas desregulada, incluyendo actividad anormal y/o sobreexpresión de la proteína quinasa, en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo con necesidad de dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención u otro compuesto descrito en este documento, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunos casos, la quinasa desregulada es de la familia Met (por ejemplo, C-Met, Ron o Sea). En algunos casos, la quinasa desregulada se sobreexpresa en el tejido enfermo del paciente. En algunos casos, la quinasa desregulada es anormalmente activa en el tejido enfermo del paciente. La desregularización de c-Met y la vía de señalización de HGFc-Met se entiende que incluye la activación de la enzima a través de varios mecanismos que incluyen, pero no están limitados a, activación autocrina y paracrina dependiente de HGF, sobreexpresión y amplificación del gen *c-met* , mutaciones, deleciones, truncamientos, reordenamientos puntuales, así como el procesamiento anormal del receptor de c-Met y mecanismos reguladores negativos defectuosos.

El compuesto de la invención y otros compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de enfermedades como cáncer, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis y regeneración renal, enfermedad hepática, trastorno alérgico, enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular o afección asociada con trasplante de órganos. En particular, la presente invención proporciona el uso de 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de mama, o cáncer de riñón. En realizaciones adicionales, el compuesto de la invención puede ser útil en métodos para inhibir el crecimiento tumoral o la metástasis de un tumor en un paciente.

Ejemplos de cánceres tratables por los métodos de la presente invención incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer nasofaringeal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, MFH / fibrosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, linfoma, leucemia de células T adultas, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica, glioblastoma, astrocitoma, melanoma, mesotelioma o tumor de Wilm, y similares.

Como se usa aquí, el término "célula" se entiende que se refiere a una célula que está *in vitro, ex vivo* o *in vivo.* En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo como el de un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula viva en un organismo como el de un mamífero.

Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un compuesto de la invención con una proteína quinasa incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como puede ser un humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada de la proteína quinasa.

Como se usa aquí, el término "paciente", o "individuo" se usan de manera intercambiable, y se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y preferiblemente, seres humanos.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye una o más de las siguientes:

(1) prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
(2) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y
(3) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/ o sintomatología), disminuyendo la gravedad de la enfermedad.

Terapia de combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes contra el cáncer, agentes citotóxicos, o terapias contra el cáncer (por ejemplo, radiación, hormonas, etc), se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades, trastornos o condiciones descritos en este documento. Los agentes o terapias pueden administrarse junto con los compuestos de la invención (por ejemplo, combinarse en una sola forma de dosificación), o pueden administrarse simultánea o secuencialmente por vías separadas de administración.

Los agentes adecuados contra el cáncer incluyen agentes inhibidores de quinasa incluyendo trastuzumab (Herceptin), imatinib (Gleevec), gefitinib (Iressa), clorhidrato de erlotinib (Tarceva), cetuximab (Erbitux), bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent) , y los inhibidores de RTK que se describen en, por ejemplo, WO 2005/004808, WO 2005/004607, WO 2005/005378, WO 2004/076412, WO 2005/121125, WO 2005/039586, WO 2005/028475, WO 2005/040345, WO 2005/039586, WO 2003/097641, WO 2003/087026, WO 2005/040154, WO 2005/030140, WO 2006/014325, WO 2005/ 070891, WO 2005/073224, WO 2005/113494, y US Pat. App. Pub. Nos. 2005/0085473, 2006/0046991, y 2005/0075340.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen además, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytoxan ™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen además, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina , 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes contra el cáncer incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol ™), mitramicina, deoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen Navelbeno, CPT-11, anastrozol, letrazol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxin; una enzima antineoplásica, un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica, inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales, leucovorina; tegafur, y factores de crecimiento hematopoyético.

Otro agentes anti-cáncer incluyen terapias de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos frente a moléculas coestimuladoras tales como la CTLA-4, 4-1BB y 1-PD, o anticuerpos frente a citocinas (IL-10, TGF-β, etc .). Otros agentes terapéuticos de anticuerpos incluyen los anticuerpos a la tirosina cinasa y/o sus ligandos, tales como anticuerpos anti-HGF y/o anti-c-Met. El término "anticuerpo" se entiende que incluye anticuerpos completos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales, policlonales, quiméricos, humanizados, humanos, etc), así como fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunes, como los antagonistas de los receptores de quimioquina, incluyendo CCR2 y CCR4.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune, como los coadyuvantes o la transferencia adoptiva de células T.

Otros agentes contra el cáncer incluyen vacunas, tales como células dendríticas, péptidos sintéticos,

vacunas de ADN y virus recombinantes.

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de los agentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians 'Desk Reference "(PDR, por ejemplo, la edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia como si se hubiese expuesto en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas, que es una combinación de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se puede administrar por varias vías, dependiendo de si se desea el tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para suministro ocular pueden incluir la administración tópica (gotas oculares), subconjuntival, inyección periocular o intravítrea o introducción por catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

También se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes tales como metil-y propilhidroxi-benzoatos, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada generalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está habitualmente dispersado de manera uniforme por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden utilizar varios materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una tienda facial máscara, o máquina de respiración de presión intermitente positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya sufre una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que se trata, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente puede estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal como están, o liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto habitualmente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y sobre todo de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes anteriores, portadores o estabilizantes resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio de la prescripción médica. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo las características de dosificación químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución acuosa de tampón fisiológico que contiene aproximadamente de 0,1 a 10% w/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/ kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 moke a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de modelos de prueba en animales o *in vitro*.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico, como agentes anti-virales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y similares.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto descrito en este documento se refiere a compuestos con colorante fluorescente, marcador de espín, metal pesado o radiomarcado que serían útiles no solo en la formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo,* para localizar y cuantificar el objetivo de proteína quinasa en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar ligandos de quinasas mediante la unión de inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, también se divulgan ensayos de enzimas quinasas que contienen tales compuestos marcados.

El compuesto de la invención puede ser un compuesto marcado isotópicamente de los compuestos de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en el compuesto de la presente invención incluyen, pero no están limtiados a, ^{2}H (también escrito como D para deuterio), ^{3}H (también escrito como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O,^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el etiquetado de enzimas IDO *in vitro* y ensayos de competencia, serán generalmente más útiles los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S. Para las aplicaciones de radioimágenes serán generalmente más útiles ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br.

Se entiende que un "radio-marcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radiomarcado de la invención puede ser utilizado en un ensayo de cribado para identificar/ evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la enzima se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

También se divulgan kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades, tales como cáncer y otras enfermedades mencionadas en el presente documento, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los varios componentes convencionales del kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc, como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

El compuesto del ejemplo 7 es 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida que es referido en este documento como un "compuesto de la invención". Los otros ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos eran inhibidores de c-Met de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados en este documento.

EJEMPLOS

Los experimentos para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. Los siguientes ejemplos no forman parte de la invención y se proporcionan para fines de referencia únicamente: 122, 159-162. En algunos casos, el producto bruto es una mezcla de regioisómeros. Habitualmente, estos isómeros se separan en una escala preparativa por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones de columnas preparativas típicas de fase inversa de alto rendimiento de cromatografía líquida (RP-HPLC) son las siguientes:

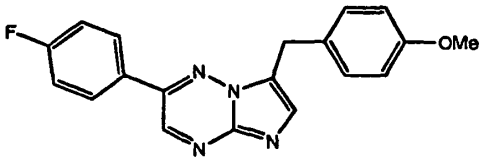
pH = 2 purificaciones: Sunfire Waters ™ C185 m, 19 x 100 mm de columna, eluyendo con fase móvil A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) en agua y la fase móvil B: 0,1% de TFA en acetonitrilo, la tasa de flujo es 30 ml/m, el gradiente de separación se optimiza para cada compuesto usando el Protocolo de Método de Optimización de Compuesto Específico como se describe en la obra ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B.Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

pH = 10 purificaciones: Aguas XPuente C185 m, 19 x 100 mm, eluyendo la columna con la fase móvil A: 0,15% NH4OH en agua y una fase móvil B: 0,15% NH4OH en acetonitrilo, y la tasa de flujo fue de 30 ml/m, el gradiente de separación está optimizado para cada compuesto usando el Protocolo de Método de Optimización de Compuesto Específico como se describe en la obra ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

Los isómeros separados se someten normalmente a espectrometría analítica de cromatografía líquida de masas (LCMS) para la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent 1100 series, LC / MSD, Columna: Waters Sunfire ™ C_{18}5 m, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: 0,025% de TFA en acetonitrilo, gradiente 2% a 80% de B en 3 min con caudal de 1,5 ml / min. Datos de tiempo de retención (R_t) en los ejemplos se refieren a estas condiciones analíticas LC / MS a menos que se especifique lo contrario.

Los Ejemplos 1-3, 7, 71, 94-162, 192, 193 y 202-205 están dentro del ámbito de las reivindicaciones

Ejemplo 1: 2-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibenzinimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



Paso 1. 2,2-Dietoxi-1-(4-fluorofenil) etanona

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2,2-dihidroxietanona (4,0 g, 0,024 mol), ortoformiato de etilo (7,3 g, 49 mmol), y *p*-toluenosulfónico monohidrato de ácido (200 g, 1,05 mol) en diclorometano (50 ml) se calentó a reflujo durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente (RT), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con diclorometano para dar el producto deseado (5,2 g). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.18 a 8.25 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,58 a 3,82 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Paso 2. 6-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazin-3(2H)-ona

Una mezcla de 2,2-dietoxi-1-(4-fluorofenil)etanona (5,2 g, 23 mmol), hidrocloruro de semicarbazida (2,6 g, 24 mmol) en etanol (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en ácido acético (50 ml) que se calentó a 130 ºC durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter etílico, se filtró, y se lavó con éter dietílico y después hexanos. El material cristalino se recogió y se secó a alto vacío para dar el producto deseado (4,2 g, 96%) LCMS: (M+H) = 192,1.

Paso 3. 3-Cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina

Una mezcla de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (1,0 g, mmol 5,23) y cloruro de fosforilo (8,0 ml) en cloroformo (5,0 ml) se calentó bajo condiciones de reflujo durante la noche. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y se vertió en hielo con agitación. La mezcla se neutralizó con carbonato potásico acuoso 2 N y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (600 mg, 54,6%) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,88 (s, 1H), 8,06 a 8,12 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H). LCMS: (M+H) = 210,1/212,1.

Paso 4. 6 - (4-Fluorofenil) -1,2,4-triazin-3-amina

Se burbujeó gas amoniaco a través de una solución de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (600 mg, 0,0029 mol) en tetrahidrofurano (8 ml) durante 5 min a -40 ° C. La mezcla de reacción se selló 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-

triazin-3 (2H)-ona y se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (550 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 209,1.

Paso 5. 3 - (4-metoxifenil) propanal

Una solución de sulfóxido de dimetilo (5,1 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,0 ml, 36 mmol) en diclorometano (40 ml) a -78 º C durante 30 min. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a -78 º C durante 5 min, seguido de la adición de una solución de 4-metoxibenzenopropanol (3,0 g, 18 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 º C durante 30 min .. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 40 min. A continuación, la trietilamina (15 ml, 110 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se inactivó con agua (15 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (gradiente: 3 min: 0/100 a 23 min: 20/80) para dar el producto deseado (1,50 g, 51%).

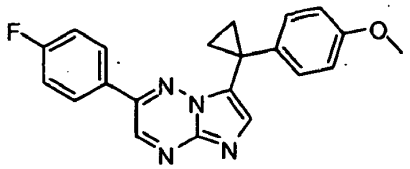
Paso 6. 2-cloro-3-(4-metoxifenil)propanal

N-clorosuccinimida (980 mg, 0,0073 mol) se añadió a una mezcla de 3-(4-metoxifenil) propanal (1,0 g, 6,1 mmol) y D-prolina (40 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (10 ml, 200 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después de 1 h, se inactivó con agua, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo en hexanos para dar el producto deseado (860 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9,52 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,02 (m, 1H) .

Paso 7. 2-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)imidazol[1,2-b][1.2.4]triazina

Una mezcla de 6-(4-fluorofenil) hidrocloruro de 1,2,4-triazin-3-amina (50 mg, 0,2 mmol) y 2-cloro-3-(4-metoxifenil) propanal (48 mg, 0,24 mmol) en alcohol *ter*-Amil (1 ml) se calentó a 130 º C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. (7,1 mg) LCMS: (M + H) = 335,1.

Ejemplo 2: 2-(4-fluorofenil)-7-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazina



Paso 1. 1-metoxi-4-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilbenzeno

1,0 M de *ter*-Butóxido de potasio en tetrahidrofurano (THF) (6,8 ml, 6,8 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de cloro(metoximetil)trifenilfosforano (2,3 g, 6,8 mmol) en THF (6,0 ml, 74 mmol) a -10 °C, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 1,7 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 ° C, y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-10%) para proporcionar el producto deseado.

Paso 2. [1-(4-metoxifenil)ciclopropil]acetaldehído

1N HCl (3,0 ml) se añadió a una solución de 1-metoxi-4-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilbenzeno (350 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y después se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-10%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 190,9.

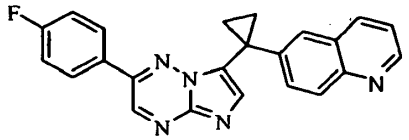
Paso 3. Cloro [1 - (4-metoxifenil) ciclopropil] acetaldehído

Se añadió L-Prolina (10 mg, 0,1 mmol) a una solución de [1-(4-metoxifenil)ciclopropil] acetaldehído (100 mg, 0,53 mmol) en cloroformo (1 ml) a 0 °C seguido por la adición de N-clorosuccinimida (84 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con hexanos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-10%) para proporcionar el producto deseado.

Paso 4. 2 - (4-fluorofenil)-7 [1-(4-metoxifenil)ciclopropil]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazina

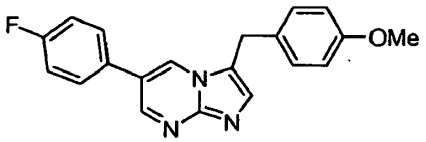
Una mezcla de 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (20,1 mg, 0,106 mmol) y cloro [1-(4-metoxifenil) ciclopropil] acetaldehído (53 mg, 0,24 mmol) en alcohol isopropílico (0,6 ml) se calentó a 90° C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó por masa guiada por RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 361,1.

Ejemplo 3: 6-(1-(2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il)ciclopropil)quinolina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2. LCMS: (M+H) = 382,0.

Ejemplo 4: 6-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Paso 1. 2-cloro-5-(4-fluorofenil) pirimidina

Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (430 mg, 3,1 mmol), [1,1 '-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano complejo (1:1) (210 mg, mmol 0,26) y carbonato de potasio (1,8 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se irradió en microondas a 120 º C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo en hexanos para dar el producto deseado. (376 mg) LCMS: (M+H) = 209,0.

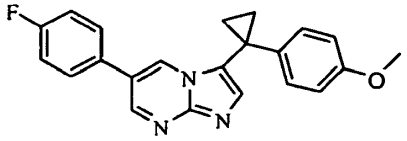
Paso 2. 5 - (4-fluorofenil) pirimidin-2-amina

2-cloro-5-(4-fluorofenil) pirimidina (376 mg) en 7M de amoníaco en metanol (10 ml) en un tubo sellado se calentó a 50 ° C durante la noche. Después de la concentración, se obtuvo el producto (360 g) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 190,1.

Paso 3. 6 -(4-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirimidina

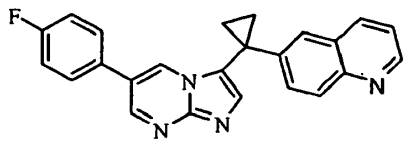
Una mezcla de 5-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (50 mg, 0,3 mmol), 2-cloro-3-(4-metoxifenil) propanal (52 mg, 0,26 mmol) en alcohol *ter*-Amil (1,0 ml) en un vial de reacción sellado se calentó a 130 ° C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 334,0.

Ejemplo 5: 6-(4-fluorofenil)-3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina



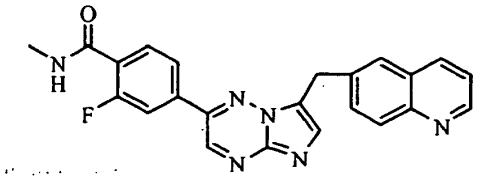
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 4. LCMS: (M+H)* = 360,1.

Ejemplo 6: 6-(1-(6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil)quinolina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 4. LCMS: $(M + H)^+$= 381,0.

Ejemplo 7: 2-Fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. 4-Bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida

Cloruro de oxalilo (38,1 ml, 450 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (49,3 g, 225 mmol) en diclorometano (300 ml). Posteriormente, N, N'-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). La solución se añadió gota a gota a una mezcla de N, O-dimetilhidroxilamina (30,7 g, 315 mmol) y carbonato de potasio (120 g, 900 mmol) en diclorometano (300 ml) y agua (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto. (58,5 g) LCMS: (M+H) = 261.9/263.9.

Paso 2. 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)etanona

A una solución de 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (58,5 g, 223 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió 3M de cloruro de metilmagnesio en THF (125 ml, 380 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, y se inactivó con solución acuosa fría de cloruro de amonio (150 ml). La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración a presión reducida dieron el producto (48,4 g) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional

Paso 3. (4-Bromo-3-fluorofenil)(oxo)acetaldehído y 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dihidroxietanona

A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil) etanona (9,0 g, 41 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) se añadió lentamente una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (14 ml) La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente, vertiéndola en agua con hielo. El precipitado se filtró y se lavó con agua y el sólido se secó bajo vacío durante la noche para obtener 8,1 g del producto deseado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar un suplemento de 2,2 g del producto deseado. (10,3 g en total).

Paso 4. 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-diethoxyethanone

A una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dihidroxietanona o 4-bromo-3-fluorofenil)(oxo)acetaldehído (7,0 g, 28 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió acetato ortoformiato (12 ml, 70 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (200 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración bajo presión reducida dio el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 5. 6-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,2-dietoxietanona (15,2 g, 50 mmol), bicarbonato de aminoguanidina (10,2 g, 75 mmol) e hidróxido de potasio (6,6 g, 100 mmol) en etanol (200 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua, salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico 0,2 N (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 º C durante 8 h, y se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con isopropanol para dar el producto deseado. (5,5 g, 41%) LCMS: (M+H)= 286,8/288,8. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, I H) , 5,43 (s, 2H).

Paso 6. 3-quinolin-6-ilpropanal

Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (480 mg, 0,52 mmol) y tri-*ter*-Butil-fosfonio tetrafluoroborato (300 mg, 1,0 mmol) se evacuó en un matraz y se rellenó con nitrógeno (2 veces). Se añadió 1,4-dioxano (31 ml) seguido por la adición consecutiva de 6-bromoquinolina (7,2 g, 35 mmol), 2-propen-1-ol (4,7 ml, 69 mmol) y N-ciclohexil-N-metil ciclohexanamina (8,9 ml, 42 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno (2 veces). La mezcla de reacción se agitó a 30 º C durante 24 h. Se añadió éter dietílico (30 ml) a la mezcla de reacción y después se filtró y se lavó con éter dietílico. El extracto orgánico se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50%) para proporcionar el producto deseado. (~ 55%) LCMS: (M+H) = 186,0; $(M+H_2O+H)^+$= 204,0.

Paso 7. 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal

Se añadió *L*-Prolina (410 mg, 3,5 mmol) a una solución de 3-quinolin-6-ilpropanal (3,27 g, 17,6 mmol) en cloroformo (39 ml) a 0 ° C seguido por la adición de N-clorosuccinimida (2,48 g, 18,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, controlada por LCMS. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexano (0-50%) para dar el producto deseado. (95%) LCMS: $(M+H+H_2O)$ = 237,9/239,9.

Paso 8.6 [2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-7-il]metil-quinolina

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (800 mg, 2,97 mmol) y 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal (784 mg, 3,57 mmol) en alcohol isopropílico (10,0 ml) se calentó en un tubo sellado a 110 º C durante 48 h. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el producto se precipitó y se recogió por filtración. El licor madre se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-6%) para dar el producto deseado. (65%) LCMS: (M+H) = 434,0/436,0.

Paso 9. 2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-2-il]benzo-nitrilo

Cianuro de cinc (131 mg, 1,11 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (35 mg, 0,038 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4 ,5-diil) bis (difenilfosfina) (78,5 mg , 0,136 mmol), y *N, N, N ', N'*-Tetrametitetilenodiamina (0,22 ml, 1,4 mmol) se añadieron sucesivamente a una mezcla de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazin-7-il]metilquinolina(480 mg, 1,10 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (8,7 ml) en un tubo para microondas. El tubo se selló y se desgasificó tres veces y se calentó a 160 ° C bajo irradiación de microondas durante 500 s. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionó un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice con metanol en diclorometano (0-6%) para dar el producto deseado. (90%) LCMS: (M+H) = 381,0.

Paso 10. 2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico

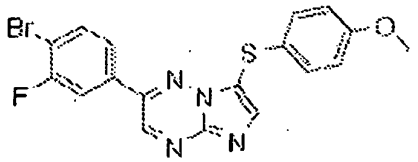
2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo (750 mg, 2 mmol) en una solución concentrada de ácido clorhídrico (5,0 ml, 53 mmol) y agua (1,0 ml) se agitó a 105 ° C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se lavó con agua y se filtró para proporcionar el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 400,0.

Paso 11. 2-Fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]acido benzoico (0,350 g, 0,876 mmol) y (benzotriazol-1-iloxi) hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio (540 mg, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. Una solución de metilamina 2M en THF (3,0 ml) se añadió

lentamente a 0 ºC seguida de trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Se añadió agua (1,0 ml) y el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo y agua. El sólido amarillo (260 mg) se demostró que era el producto deseado por LCMS como la base libre. El sólido se trató con 1,05 equivalentes de ácido clorhídrico para formar la sal de ácido clorhídrico. El licor madre se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar otro lote del producto. (~ 90%) LCMS: (M+H) = 413,0.

Ejemplo 8: 2 - (4-Bromo-3-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



Paso 1. 1-[(2,2-dimetoxietil)tio]-4-metoxibenceno

A una solución enfriada con hielo de etóxido sódico (3,26 g, 48,0 mmol) en etanol (25,0 ml) se añadió lentamente 4-metoxibencenotiol (6,73 g, 48,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió 2-bromo-1, 1-dimetoxietano (5,64 ml, 48,0 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Después de que el precipitado se aislara por filtración, el licor madre se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado en bruto (11,0 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,40 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 3,01 (d, J = 5,6 Hz , 2H).

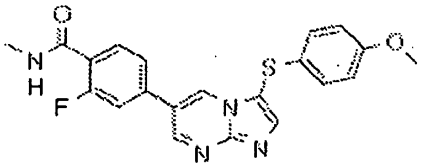
Paso 2. [(4-metoxifenil)tio]acetaldehído

1-[(2,2-dimetoxietil)tio]-4-metoxibenceno (11,0 g) se disolvió en ácido clorhídrico acuoso al 1% (60 ml) y acetona (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. La acetona se eliminó a presión reducida y el residuo se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado (8,5 g, 97%). ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9,55 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H).

Paso 3. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

A una mezcla de reacción (0 ° C) enfriada [(4-metoxifenil)tio]acetaldehído (36,4 mg, 0,2 mmol) y *D*-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) en cloroformo (1,2 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida. (26,7 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 º C durante 30 min, luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió [6 -(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina(26,9 mg,0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol (2 ml) y se calentó a 100 ° C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: $(M+H)^+$= 431,0.

Ejemplo 9: 2-Fluoro-4-(3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida



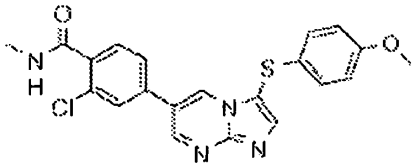
Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida (900 mg, 3,9 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (710 mg, 3,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,7 mmol) en tolueno (6,0 ml) etanol (3,0 ml) y agua (3,0 ml) se calentó a 110 ° C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. El sólido se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el producto deseado (720 mg).

Paso 2. 2-fluoro-4-(3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida

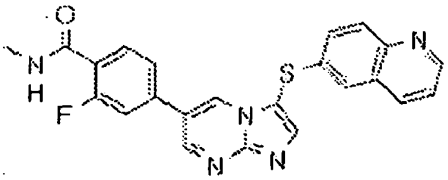
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 8. LCMS: (M+H) = 409,0.

Ejemplo 10: 2-cloro-4-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il-N-metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 8. LCMS: (M+H) = 425,0/427,0.

Ejemplo 11: 2-Fluoro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 2-fluoro-4-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il-N-metilbenzamida

Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida (123 mg, 0,5 mmol) y cloroacetaldehído (0,318 ml, 2,5 mmol) en alcohol isopropílico (4 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo y hexanos. El sólido formado se recogió y se secó a presión reducida para dar el producto deseado (120 mg, 88,8%). LCMS: (M+H) = 271,0.

Paso 2. 4 -(3-bromoimidazo[,2-a]pirimidin-6-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida

El bromo (17,4 µl, 0,338 mmol) se añadió a una mezcla de acetato de sodio (40,3 mg, 0,491 mmol) y 2-fluoro-4-imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il-N-metilbenzamida (83,0 mg , 0,307 mmol) en ácido acético (2,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en diclorometano (0-50%) para proporcionar el producto deseado (95 mg, 88,6%). LCMS: (M+H) = 348,8/350,9.

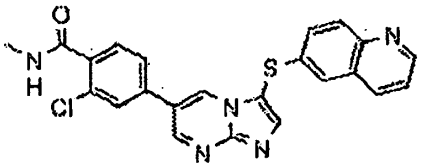
Paso 3. quinolin-6-tiol

A una solución de 6-bromoquinolina (0,81 g, 3,89 mmol) en N, N-dimetilacetamida (4 ml) se añadió metil mercáptido de sodio (2,0 g, 28,5 mmol). La mezcla se calentó a 150 º C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (0,50 g, 79%) LCMS: $(M+H)^+$= 161,9.

Paso 4. 2-fluoro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

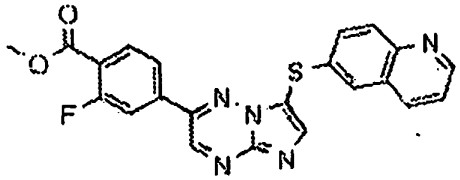
Se añadieron N, N-diisopropiletilamina (70 µl, 0,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (4,58 mg, 0,0050 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4 ,5-diil) bis (difenilfosfina) (5,79 mg, 0,010 mmol) sucesivamente a una solución de 4-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida (69,8 mg, 0,2 mmol) y quinolin-6-tiol en 1,4-dioxano (0,42 ml) en un tubo para microondas. El tubo se selló y se desgasificó tres veces, y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con metanol, y se filtró. El filtrado se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 430,0.

Ejemplo 12: 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iltilo)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 11. LCMS: (M+H) = 446,0

Ejemplo 13: 2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metilo



Paso 1. 6 - [(2,2-dimetoxietil)tio]quinolina

A una solución de 6-bromoquinolina (0,832 g, 4,0 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4,0 ml) se añadió metil mercáptido de sodio (0,841 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 ºC durante 2 h. Después de enfriar, se añadió 2-bromo-1 ,1-dimetoxietano (1,41 mL, 12,0 mol), y la mezcla de reacción se diluyó con etanol (5 ml), y se calentó a 80 ºC durante 1 h. Después de que la sal precipitada se aislara por filtración, el licor madre se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico (50 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 249,9.

Paso 2. (quinolin-6-iltio)acetaldehído

Se disolvió 6-[(2,2-dimetoxietil)tio]quinolina (1,0 g) en solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (6 ml) y acetona (3 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La acetona se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 204,0; (M + H_2O) = 221,9; (M + MeOH) = 236,0.

Paso 3. 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo

N, N, N, N'-Tetrametiletilendiamina (0,667 ml, 4,42 mmol), cianuro de cinc (1,46 g, 12,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (54,05 mg, 0,059 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (124,3 mg, 0,215 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona(4,34 g, 20,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) en un tubo para microondas. El tubo se selló y se desgasificó tres veces, y se calentó a 160 °C bajo irradiación de microondas con un tiempo de retención de 240 s, y 300 vatios de potencia de entrada máxima. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con una fina capa de gel de sílice en el medio utilizando diclorometano como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-40%) para dar el producto deseado. (3,20 g, 98,1%).

Paso 4. 4-acetil-2-ácido fluorobenzoico

Una suspensión de 4-acetil-2-fluorobenzonitrilo (2,42 g, 14,8 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (20%, 100 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite: 110 ° C) durante la noche. Después de enfriar, los cristales formados se recogieron por filtración y se secaron para dar el producto deseado (2,16 g). El licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua y se filtró para dar 300 mg del producto deseado. (2,46 g, 91%) LCMS (M+H) = 182,9.

Paso 5. 4-acetil-2-fluorobenzoato de metilo

4-Acetil-2-ácido fluorobenzoico (46,1 mmol, 0,0461 mol) en diclorometano (30 ml) se trató con cloruro de oxalilo (7,8 ml, 92 mmol) y *N, N*-dimetilformamida (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml, 0,78 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de metanol (4,7 ml) y trietilamina (16 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se lavó con agua acuosa de ácido

clorhídrico 1N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. (5,64 g, 62,4%).

Paso 6. 2-fluoro-4-(oxoacetil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-acetil-2-fluorobenzoato (1,6 g, 8,2 mmol) y 8,8M de bromuro de hidrógeno en agua (2,8 ml) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hielo-agua. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. (1,60 g, 93,3%).

Paso 7. 4-(dietoxiacetil)-2-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-fluoro-4-(oxoacetil)benzoato de metilo (6,0 g, 0,028 mol), ortoformiato de etilo (12,0 ml, 0,071 mol), y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (200 mg) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 8. 2-fluoro-4-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]benzoato de metilo

4-(diethoxyacetyl)-2-fluorobenzoato de metilo (3,0 g, 0,01 mol) se disolvió en etanol (30 ml). Tiosemicarbazida (1,2 g, 0,013 mol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (100 mg) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió yoduro de metilo (3 ml, 0,05 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (50 ml), y se calentó a 60 º C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en metanol y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el producto deseado. (1,2 g, 41%).

Paso 9. 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzoato de *metilo*

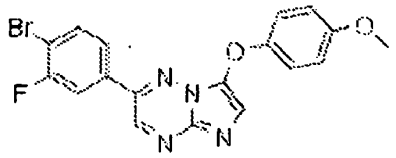
A una solución de 2-Fluoro-4-[3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il]benzoato de metilo (1,2 g, 4,3 mmol) en diclorometano (90 ml) a 0 ºC se añadió lentamente una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,5 g, 6,4 mmol) en diclorometano. (5,0 ml) La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 h, y se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el intermedio deseado. LCMS: 295,9 (M+H).

Una mezcla del producto intermedio anterior y una solución 2M de amoniaco en alcohol isopropílico (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con isopropanol para proporcionar el producto deseado. (700 mg, 60%) LCMS: 248,9, 267,0.

Paso 10. 2-fluor-4-[7-(quinolin-6-iltio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metilo

A una mezcla enfriada (0 ºC) de (quinolin-6-iltio)acetaldehído (40,6 mg, 0,2 mmol) y D-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) en cloroformo (1,0 ml) se añadió *N*-Clorosuccinimida (26,7 mg, 0,2 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min, luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió 4-(3-amino-1 ,2,4-triazin-6-il)-2-fluorobenzoato de metilo (24,8 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol (2 ml) y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 432,3.

Ejemplo 14: 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-7-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



Paso 1. (4-metoxifenoxi)acetaldehído

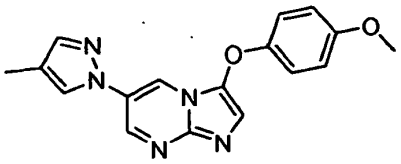
1-(2,2-dietoxietoxi)-4-metoxibenceno (4,8 g, 20 mmol) se disolvió en 1% de HCl acuoso (30 ml) y acetona

(15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La acetona se eliminó a presión reducida. La mezcla acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (3,30 g, 99,3%).

Paso 2. 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-7-(4-methoxphenoxy)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina

A una disolución enfriada (0 º C) de (4-metoxifenoxi) acetaldehído (33,2 mg, 0,2 mmol) y D-prolina (4,6 mg, 0,04 mmol) en cloroformo (1,0 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (26,7 mg, 0,2 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min, luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (26,9 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol (2 ml) y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 415.0/416.9.

Ejemplo 15: 3-(4-metoxifenoxi)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



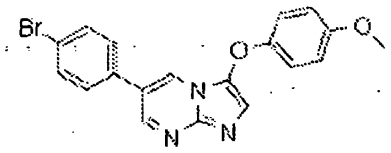
Paso 1. 5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-1-amina

Una suspensión de 4-metil-1H-pirazol (0,72 g, 0,0088 mol), 5-bromopirimidin-2-amina (1,3 g, 7,3 mmol), yoduro de cobre(I) (58,2 mg, 0,306 mmol), N, N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,193 ml, 1,22 mmol), carbonato de potasio (1,77 g, 12,8 mmol) en N, N-dimetilformamida (5,0 ml) se irradió en microondas a 180 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0-10%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 176,0.

Paso 2. 3-(4-metoxifenoxi)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 14. LCMS: (M+H) = 322,0.

Ejemplo 16: 6-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]pirimidina



Paso 1.(2Z)-2-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)acrilaldehído

Cloruro de fosforilo (55,0 ml, 590 mmol) se añadió gota a gota a *N,N*-dimetilformamida (80,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 30 min después de lo cual se añadió ácido 4-bromofenilacético (43,0 g, 200 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla de hielo y agua con enfriamiento externo. Se añadió hielo intermitentemente para mantener la temperatura de <10 °C. Cuando el enfriamiento se completo, se añadieron lentamente carbonato de potasio y hielo hasta que se alcanzó rl pH 11. Pequeñas cantidades de etanol se añadieron para controlar la espuma. A la mezcla alcalina se añadió tolueno (120 ml), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de diclorometano/hexanos para dar el producto deseado. (26,5 g, 52%) LCMS: (M H) = 281,0/283,0.

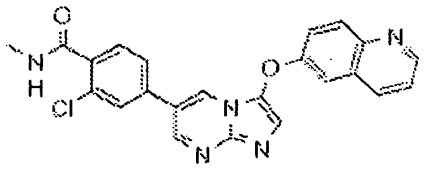
Paso 2. 5-(4-bromofenil)pirimidin-2-amina

Una mezcla de (Z)-2-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)acrilaldehído(1,27 g, 5 mmol), clorhidrato de guanidina (0,525 g, 5,5 mmol) y carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 80 ° C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol y agua, y se secó a alto vacío para dar el producto deseado (1,2 g, 96%). LCMS: (M+H) = 249,9/251,9.

Paso 3. 6-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a] pirimidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 14. LCMS: (M+H) = 395,9/397,9.

Ejemplo 17: 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iloxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 6 -(2,2-dimetoxietoxi) quinolina

A una solución enfriada (0 ºC) de quinolin-6-ol (5,81 g, 40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se añadió lentamente una solución 1M de hexametildisilazano de sodio en THF (40 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min después de lo cual se añadió 2-bromo-1,1-dimetoxietano (5,18 ml, 44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50%) para dar el producto deseado. (9 g, 96%) LCMS: $(M+H)^+$= 233,9.

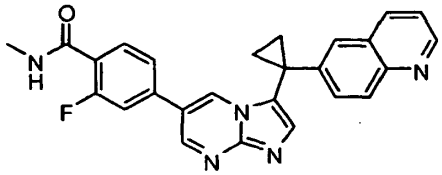
Paso 2. 2-(quinolin-6-iloxi)acetaldehído

6-(2,2-dimetoxietoxi)quinolina (9,0 g) se disolvió en solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (60 ml) y acetona (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La acetona se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo, y la solución se neutralizó con NaOH acuoso 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (4,8 g) LCMS: (M + H_2O) = 205,9, y (M+MeOH) = 219,9.

Paso 3. 2-cloro-N-metil-4-[3-(quinolin-6-iloxi)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 14. LCMS: (M+H) = 430,0/432,0

Ejemplo 18: 2-Fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo [1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. quinolin-6-ilacetonitrilo,

A una mezcla de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (6,7 g, 12 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (10 g, 12 mmol), 6-bromoquinolina (120 g, 577 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (360 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas con agitación bajo presión positiva de nitrógeno se le añadió (trimetilsilil) acetonitrilo (98,7 ml, 721 mmol), seguido de difluoruro de zinc (42 g, 400 mmol). El matraz se selló bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 105 ºC durante 20 h. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de amoníaco y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

bajo cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-65%) para proporcionar el producto deseado. (70 g, 72,1%) LCMS: (M+H) = 168,9.

Paso 2. 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbonitrilo

60 ml de hidróxido de sodio acuoso al 50% se añadió a una mezcla de 1-bromo-2-cloroetano (22,0 ml, 265 mmol), quinolin-6-ilacetonitrilo (16,0 g, 66,6 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (990 mg, 4,3 mmol) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en diclorometano. El filtrado se concentró para dar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (12,4 g, 96%).

Paso 3. 1-quinolin-6-ilciclopropanecarbaldehido

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1M en THF, 96 ml, 96 mmol) a una solución de 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbonitrilo (12,4 g, 63,9 mmol) en tolueno (120 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a -5 a 0 °C, y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a -60 °C. El alcohol isopropílico (10 ml) se añadió cuidadosamente gota a gota. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó de -5 a 0 ° C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con 40% acetato de etilo en hexanos. El filtrado se concentró para dar el producto deseado. (12 g, 95,1%).

Paso 4. 6-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilquinolina

A una suspensión de cloro (metoximetil)trifenilfosforano (3,5 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -10 ºC se añadió gota a gota una solución de 1,0M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (10 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 1-quinolin-6-ilciclopropanocarbaldehido (500 mg, 2,5 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con diclorometano. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-30% en 17 min) para proporcionar el producto deseado. (450 mg, 78,8%) LCMS: (M+H) = 226,3.

Paso 5. (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído

A una solución de 6-1-[(E)-2-metoxivinil]ciclopropilquinolina (450 mg, 2,0 mmol) en THF (30 ml) se añadió 3 ml de 10% solución acuosa de HCl a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. (410 mg, 97,2%) LCMS: (M + H) = 212,2; (M + H_2O + H) = 230,2.

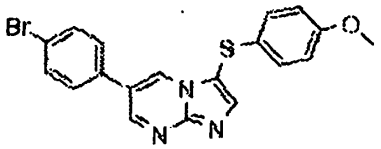
Paso 6. cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído

A una mezcla de (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (410 mg, 1,94 mmol), D-prolina (45 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada (0 ºC) se añadió *N*-clorosuccinimida (311 mg, 2,33 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó gradualmente a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-25% en 18 min) para proporcionar el producto deseado. (320 mg, 67,1%) LCMS: (M+H) = 246,2; (M + H_2O + H) = 264,2.

Paso 7. 2-fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

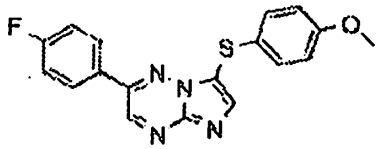
Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida (0,72 g, 2,9 mmol) y 1-[2-cloro-1-hidroxi-2-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)etil]pirrolidina-2,5-diona (1,0 g, 2,9 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 105 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de ácido trifluoroacético. (1,0 g, 43,9%) LCMS: (M+H) = 438,0.

Ejemplo 19: 6-(4-bromofenil)-3-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-a]pirimidina



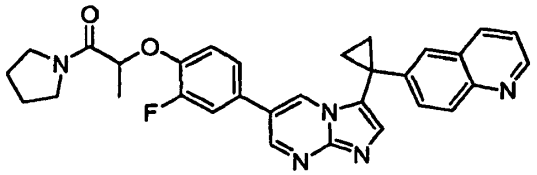
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 8. LCMS: (M+H) = 412,0/414,0; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

Ejemplo 20: 2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metoxifenil)tio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 8. LCMS: (M + H) = 353,0; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 21: 6-(1-{6-[3-Fluoro-4-(1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenol

Una mezcla de 5-bromopirimidin-2-amina(3,3 g, 19 mmol), (3-fluoro-4-hidroxifenil)ácido borónico (2,7 g, 17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,6 g, 0,5 mmol), carbonato de sodio (18,3 g, 172 mmol) en etanol (15 ml), agua (5 ml) y tolueno (15 ml) se calentó a 120 º C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso 2. 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]propionato terc-butílico

A una solución de trifenilfosfina (0,315 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 5,0 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,19 ml, mmol 1,2) y (S)-2-hidroxipropanoato terc-butílico (292 mg, 2 mmol) seguido por 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenol (0,20 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a TA, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado (0,24 g, 72%). LCMS: (M+H) = 334,1.

Paso 3. 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenoxi}propanoato terc-butílico

Una mezcla 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi] propanoato terc-butílico (0,33 g, 1,0 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldehído (0,24 g, 1,0 mmol) en isopropanol se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó mediante RP-HPLC (pH 2,0) para dar el producto deseado (0,22 g, 42%). LCMS: (M+H) = 525,2.

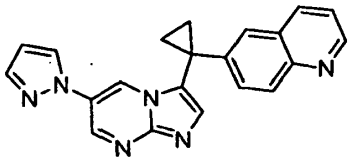
Paso 4. 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenoxi} ácido propanoico

2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenoxi}propanoato terc-butílico (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en un disolvente mixto de cloruro de metileno (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (5,0 ml). La solución se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno tres veces, y se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 469,1.

Paso 5. 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenoxi}propanoato terc-butílico

A una solución de 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenoxi}ácido propanoico (59,1 mg, 0,126 mmol) en N, N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió benzotriazol 1-iloxitris(dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (56 mg, 0,126 mmol), pirrolidina (9,0 mg, 0,13 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,1 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y después se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 522,0.

Ejemplo 22: 6-{1-[6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



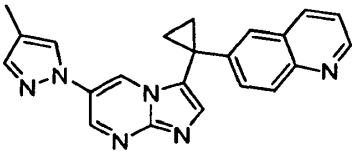
Paso 1. 5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina

Una suspensión de 1H-pirazol (0,42 g, 0,0061 mol), 5-bromopirimidin-2-amina (1,3 g, 7,3 mmol), yoduro de cobre (I) (58,2 mg, 0,306 mmol), N, N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,193 ml, 1,22 mmol), carbonato de potasio (1,77 g, 12,8 mmol) en N, N-dimetilformamida (5,00 ml) se irradió en microondas a 180 º C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con metanol en cloruro de metileno (0-10%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 162,1.

Paso 2. 6 - {1-[6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

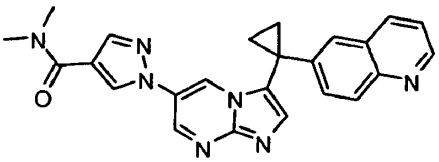
Una mezcla de 5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,5 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldehído (0,1 g, 0,5 mmol) en isopropanol (15 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 353,1.

Ejemplo 23: 6 -{1-[6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



Este compuesto se preparó a partir de 4-metil-1H-pirazol usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 22. LCMS: (M+H) = 367,1.

Ejemplo 24: N,N-Dimetil-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



Paso 1. 1-[3 -(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1Hpirazol-3-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó a partir de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 22, pasos 1 y 2. LCMS: (M+H) = 425,1.

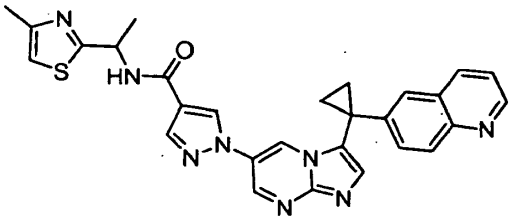
Paso 2. 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6YL]-1Hpirazol-4-ácido carboxílico

1-[3-(-quinolin-6-ylcyclopropyl) imidazo [1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,42 g, 1,0 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio (0,048 g, 2,0 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 h, se enfrió a TA, se neutralizó con 1N HCl (2 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (3x), y se secó para proporcionar el producto deseado que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 397,1.

Paso 3. *N,N-dimetil-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida*

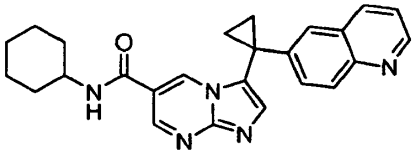
A una solución de 1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (65 mg, 0,15 mmol), dimetilamina (2M en THF, 0,10 ml, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 424,1.

Ejemplo 25: N-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-yl)etil]-1-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 1-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico usando un procedimiento análogo a los del Ejemplo 24. LCMS: (M+H) = 521,0.

Ejemplo 26: N-ciclohexil-3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



Paso 1. 3-(1-quinolin-6-ilciclopropl)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-aminopirimidina-5-carboxilato de metilo (153 mg, 1,0 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil) acetaldehído (270 mg, 1,1 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se calentó a 100 ºC durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con metanol (3 ml) y se sometió a RP-HPLC preparativa, proporcionando los dos regioisómeros: 3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Isómero-I, 45 mg, R_t = 1,763 min.) y 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxilato de metilo (isómero II, 89 mg , R_t = 1,001 min.). LCMS: (M+H) = 345,1.

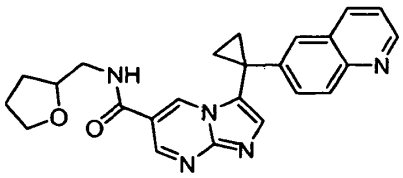
Paso 2. 3 -(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-ácido carboxílico

Una mezcla de 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxilato de metilo (14 mg, 0,040 mmol, isómero-I de la Etapa 1), hidróxido de litio 1M en agua (0,16 ml) y metanol (1,0 ml) se agitó durante la noche a TA. La mezcla se neutralizó con 1N HCl (0,16 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se secó para dar el producto deseado que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 331,0.

Paso 3. N-ciclohexil-3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida

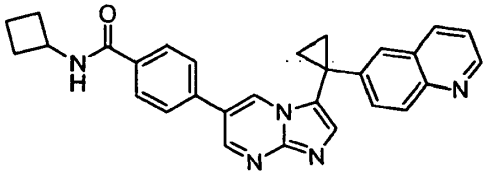
Se añadió trietilamina (13,9 µl, 0,1 mmol) a una mezcla de 3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a] pirimidina-6-ácido carboxílico (8,26 mg, 0,025 mmol), (benzotriazol-1-iloxi)hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio (14,3 mg, 0,0275 mmol) y ciclohexanamina (5,7 l, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h, y se diluyó con metanol (1,3 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 412,1.

Ejemplo 27: 3 -(1-quinolin-6-ilciclopropil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxílico ácido usando un procedimiento análogo a los del Ejemplo 26. LCMS: (M+H) = 414,1.

Ejemplo 28: N-ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato terc-butílico

El carbonato de sodio (0,636 g, 6,0 mmol) en agua (2,0 ml) se añadió a una mezcla de 5-bromopirimidin-2-amina (0,348 g, 2,0 mmol), [4 - (terc-butoxicarbonil)fenil]ácido borónico (0,533 g, 2,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (69 mg, 0,06 mmol) en etanol (3 ml) y tolueno (3 ml). La mezcla se calentó a 120 ºC durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado (470 mg, 86,6%) que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 272,1.

Paso 2. 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato terc-butílico

Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato terc-butílico (0,144 g, 0,531 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,156 g, 0,637 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se ajustó a pH = 9 con trietilamina, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH en cloruro de metileno (0-5%) para proporcionar el producto deseado (1,25 mg, 50,9%). LCMS: (M+H) = 463,1.

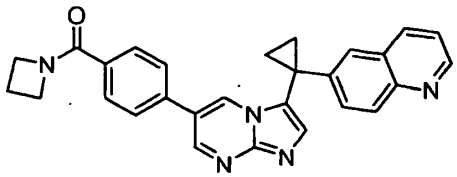
Paso 3. 4 -[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico

Se trató 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato terc-butílico (0,125 g, 0,27 mmol) con 4M HCl en 1,4-dioxano (1,5 ml) a TA durante 3 h. La mezcla se decantó. El sólido se lavó con éter y se secó para dar el producto deseado como sal de HCl (129 mg, 99,5%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 407,1.

Paso 4. N-ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

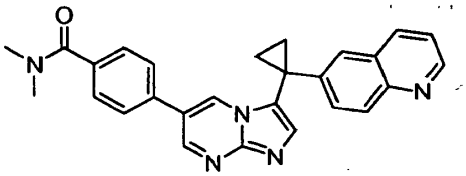
N,N-diisopropiletilamina (30,0 µl, 0,172 mmol) se añadió a una mezcla de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico (18,5 mg, 0,0386 mmol), ciclobutanamina (4,12 mg, 0,0579 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (20,5 mg, 0,0463 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se diluyó con metanol (0,8 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M + H) = 460,1.

Ejemplo 29: 6-(1-{6-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



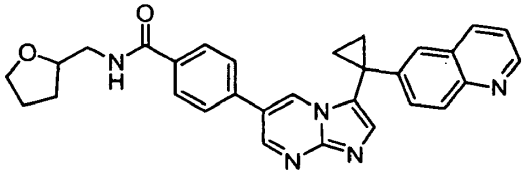
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ejemplo 30: N, N-dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



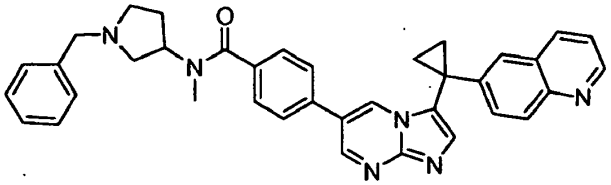
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M + H) = 434,1.

Ejemplo 31: 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida



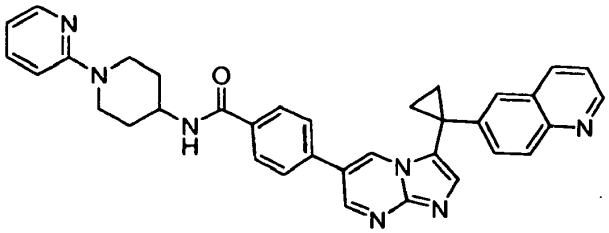
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 490,1.

Ejemplo 32: N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamide



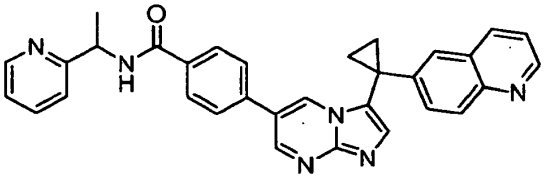
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 579,2.

Ejemplo 33: N-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



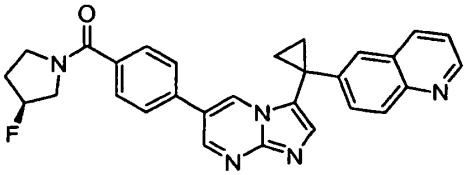
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 566,2.

Ejemplo 34: N-(1-piridin-2-iletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



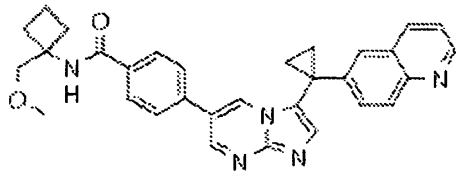
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M + H) = 511,1.

Ejemplo 35: 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil} quinolina



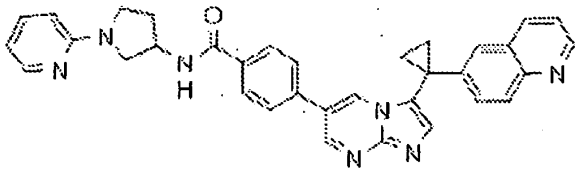
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 478,1.

Ejemplo 36: N-[1-(metoximetil)ciclobutil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 504,1

Ejemplo 37: N-(1-Piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. (1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)carbamato terc-butílico

Una mezcla de 2-fluoropiridina(1,0 g, 10,3 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato terc-butílico (1,80 g, 9,66 mmol) se calentó a 120 ºC durante 5 h. Después de enfriar a TA, el sólido formado se trató con éter, se filtró, y se lavó con éter. El sólido se recogió y se secó para dar el producto deseado (2,50 g, 98,2%). LCMS: (M+H) = 264,1.

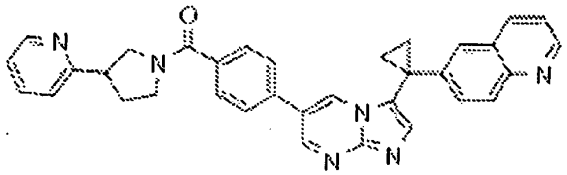
Paso 2. 1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-diclorhidrato de amina

(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)carbamato terc-butílico (2,5 g) se disolvió en metanol (4 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se secó para dar el producto deseado (2,1 g, 92%). LCMS: (M+H) = 164,1.

Paso 3. N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

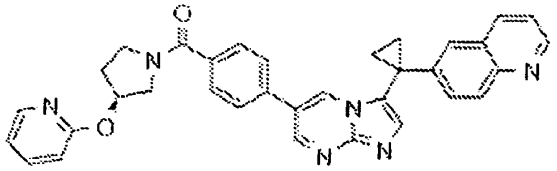
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 552,2.

Ejemplo 38: 6-[1-(6-{4-[(3-piridin-2-ilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) ciclopropil]quinolina



Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 537,2.

Ejemplo 39: 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



Paso 1. (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)dihidrocloruro de piridina

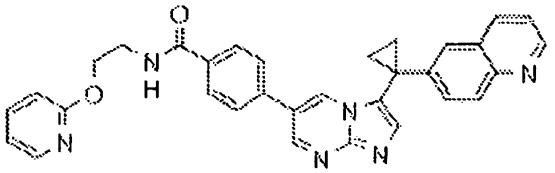
A una solución de (S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato terc-butílico (0,936 g, 5,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,3 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min seguido de la adición de 2-fluoropiridina (0,5 g, 5,15 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se vertió en agua con hielo, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto. LCMS: (56 M) = 209,1.

El producto anterior se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 ml) y se agitó a TA durante 1 h. (10 ml) se añadió Éter y se decantó el disolvente. El sólido se lavó con éter y se secó para dar el producto deseado (1,07 g, 90,2%).

Paso 2. 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3il]ciclopropil}quinolina

Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 553,2.

Ejemplo 40: N-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. [2-(piridin-2-iloxi)etil]carbamato terc-butílico

Azodicarboxilato de dietilo (630 l, 4,00 mmol) se añadió a una mezcla de 2-hidroxipiridina (0,380 g, 4,0 mmol), (2-hidroxietil) carbamato terc-butílico (0,322 g, 2,0 mmol) y trifenilfosfina (1,05 g , mmol 4,0) en THF (6,0 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en hexanos para dar el producto (0,353 g, 74,1%). LCMS: (M+H) = 239,2.

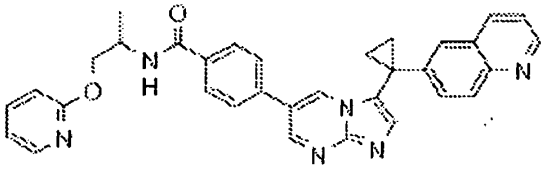
Paso 2. 2-(piridin-1-iloxi)diclorhidrato de etanamina

2-(piridin-2-iloxi) etilcarbamato terc-butílico (0,353 g) se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,6 ml) a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter, y se secó para dar el producto deseado (0,30 g, 96,8%).

Paso 3. N-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

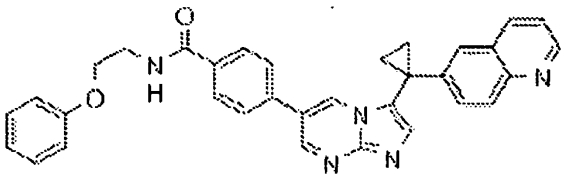
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 527,1

Ejemplo 41: N-[1-metil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



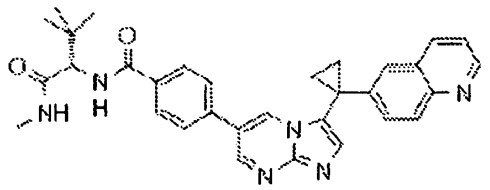
Este compuesto se preparó a partir de (2-hidroxipropil)carbamato terc-butílico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 40. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ejemplo 42: N-(2-fenoxietil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 526,2.

Ejemplo 43: N-(1S)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



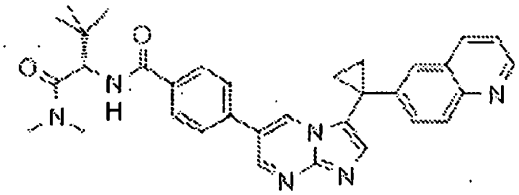
Paso 1. (2S)-3,3-dimetil-2-({4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}amino)dihidrocloruro de ácido butanoico

Se añadió trietilamina (230 µl) a una mezcla de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico (162 mg, 0,339 mmol), (2S)-2-amino-3 ,3-hidrocloruro de dimetilbutanoato terc-butílico (75,8 mg, 0,339 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (165 mg, 0,373 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se lavó con NaHCO3 (7,5%) y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró. El residuo [LCMS: (M+H) = 576,2] se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1,0 ml) a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter y se secó para dar el producto deseado.

Paso 2. N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

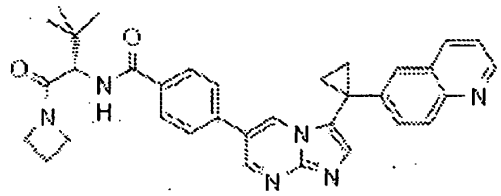
N,N-diisopropiletilamina (30,0 l, 0,172 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)dihidrocloruro de ácido butanoico (15.4 mg, 0.0260 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfato(12.6 mg, 0.0286 mmol) y metilamina (2M en THF, 0,020 ml) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se diluyó con metanol (0,8 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 533,2.

Ejemplo 44: N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



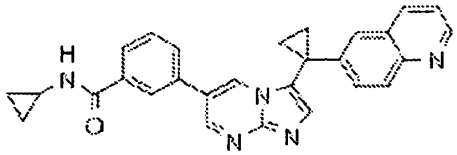
Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)dihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 43. LCMS: (M+H) = 547,2.

Ejemplo 45: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-yl]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)dihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 43. LCMS: (M+H) = 559,2.

Ejemplo 46: N-ciclopropil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 3-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato terc-butílico

El carbonato de sodio (0,636 g, 6,0 mmol) en agua (2,0 ml) se añadió a una mezcla de 5-bromopirimidin-2 amina (0,348 g, 2,0 mmol), [3-(terc-butoxicarbonil)fenil]ácido borónico (0,533 g, 2,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (69 mg, 0,06 mmol) en etanol (3,0 ml) y tolueno (3,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, Se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con metanol. El precipitado se filtró y se secó para dar el producto deseado (399 mg, 73,5%). 272,1.

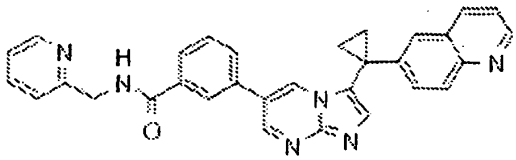
Paso 2. 3-[3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico

Una mezcla de 3-(2-aminopirimidin-5-il)benzoato terc-butílico (167 mg, 0,616 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (151 mg, 0,616 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml , 40 mmol) se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con TFA al 50% en cloruro de metileno (2,0 ml) a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se lavó con éter, y se secó para dar el producto deseado como una sal de TFA (0,36 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) + = 407,1.

Paso 3. N-ciclopropil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

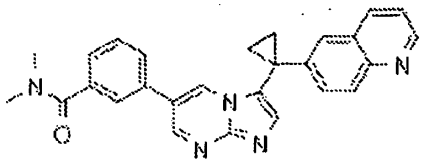
N,N-diisopropiletilamina (194 µl, 1,11 mmol) se añadió a una mezcla de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]sal TFA de ácido benzoico (126,9 mg, 0,2 mmol), ciclopropilamina (17,1 mg, 0,3 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (97,3 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se diluyó con metanol (0,8 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ejemplo 47: N-(piridin-2-ilmetil)-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



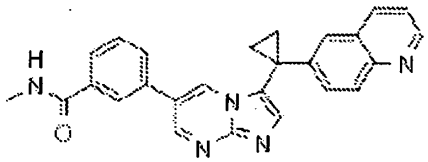
Este compuesto se preparó a partir de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]sal TFA de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 46.LCMS: (M H) = 497,1.

Ejemplo 48: N,N-dimetil-3-[3-(1-quinolin-6-ilcicloprop1)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



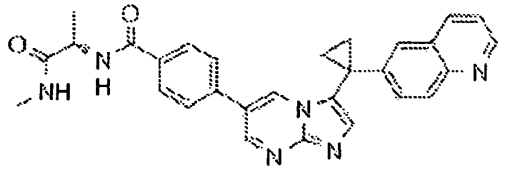
Este compuesto se preparó a partir de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo [1,2-a]pirimidin-6-il]sal TFA de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 46. LCMS: (M+H) = 434,1.

Ejemplo 49: N-metil-3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



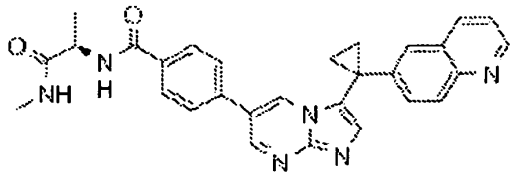
Este compuesto se preparó a partir de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]sal TFA de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 46. LCMS: (M+H) = 420,1.

Ejemplo 50: N-[(1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



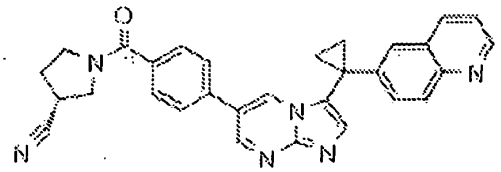
Este compuesto se preparó a partir de 4- [3 - (1-quinolin-6-ylcyclopropyl) imidazo [1,2-a] pirimidin-6-il] benzoico dihidrocloruro de ácido usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 43.LCMS: (M + H) = 491,1.

Ejemplo 51: N-[(1R)-1-Metil-2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



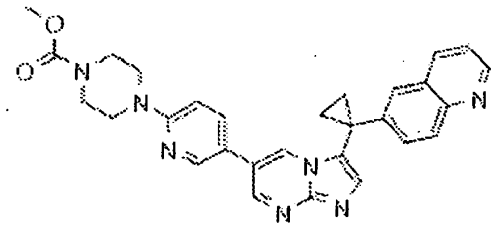
Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 43.LCMS: (M+H) = 491,1.

Ejemplo 52: (3R)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}pirrolidina-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó a partir de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 28. LCMS: (M+H) = 485,1.

Ejemplo 53: 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metilo



Paso 1. 4-[5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato terc-butílico

El carbonato de sodio (1,59 g) en agua (6,0 ml) se añadió a una mezcla de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato terc-butílico (0,205 g, 0,526 mmol), 5-bromopirimidin-2-amina (0,0940 g, 0,54 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 0,03 mmol) en etanol (6,0 ml) y tolueno (6,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto deseado (120 mg, 63,9%). LCMS: (M+H) = 357,1.

Paso 2. 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato terc-butílico

Una mezcla 4-[5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato terc-butílico (0,120 g, 0,337 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)acetaldehído (0,0827 g, 0,337 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se

calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10,0) para dar el producto deseado (80 mg, 43,4%). LCMS: (M+H) = 548,2.

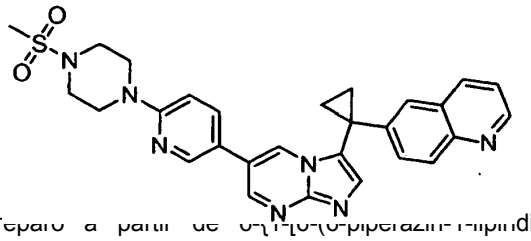
Paso 3. 6 - {1-[6-(6-Piperazin-1-ylpyridin-3-il) imidazo [1,2-a] pirimidin-3-il] quinolina ylcyclopropyl}

4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato terc-butílico (80,0 mg, 0,146 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml) a TA durante 2 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se co-evaporó con acetonitrilo para dar el producto deseado (125 mg) como sal TFA que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 448,1.

Paso 4. 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de metilo

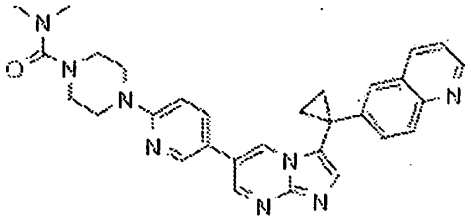
4-metilmorfolina (19,3 µl, 0,175 mmol) se añadió a una solución de 6-{1-[6-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il) imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}sal TFA de quinolina (25,0 mg, 0,0292 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml), seguido de la adición de cloroformiato de metilo (3,39 l, 0,0438 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, y se diluyó con metanol (1,0 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M + H) = 506,1.

Ejemplo 54: 6-[1-(6-{6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il) ciclopropil]quinolina



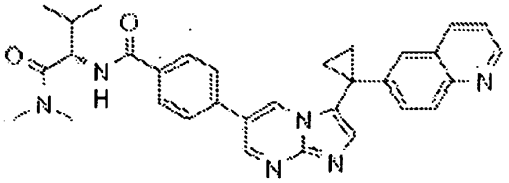
Este compuesto se preparó a partir de 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil}sal TFA de quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 53. LCMS: (M+H) = 526,1.

Ejemplo 55: N,N-dimetil-4-{5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il] ciclopropil} sal TFA de quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 53.LCMS: (M+H) = 519,2.

Ejemplo 56: N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. (1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropilcarbamato terc-butílico

N, N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-2- [(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ácido metilbutanoico (0,217 g, 1,0 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-hidrocloruro de etilcarbodiimida (0,211 g, 1,1 mmol) y dimetilamina en THF (2 M, 1,0 ml) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se lavó con agua, $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (131 mg,

53,6%).

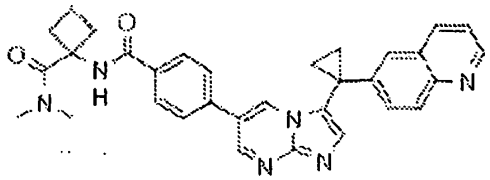
Paso 2. (2S)-2-amino-N,N,3-hidrocloruro de trimetilbutanamida

(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropilcarbamato terc-butílico (131 mg) se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 ml) a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó para dar el producto deseado (96 mg).

Paso 3. N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

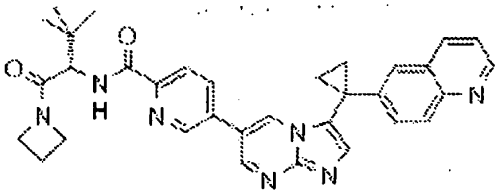
N,N-diisopropiletilamina (40,0 l, 0,23 mmol) se añadió a una mezcla de 4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]dihidrocloruro de ácido benzoico (21 mg, 0,044 mmol), (2S)-2-amino-N,N,3-hidrocloruro de trimetilbutanamida (11,9 mg, 0,0657 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (23,2 mg, 0,0526 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se diluyó con metanol (0,8 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 533,2.

Ejemplo 57: N-1-[(dimetilamino)carbonil]ciclobutil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 1-(terc-butoxicarbonilamino)ácido ciclobutanocarboxílico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 56. LCMS: (M+H) = 531,2.

Ejemplo 58: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



Paso 1. 5-(2-aminopirimidin-5-il)ácido picolínico

El carbonato de sodio (0,636 g, 6,0 mmol) en agua (2,0 ml) se añadió a una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,442 g, 2,0 mmol), 5-bromopiridina-2-éster metílico de ácido carboxílico (0,518 g, 2,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (69 mg, 0,06 mmol) en etanol (3,0 ml) y tolueno (3,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 º C durante 3 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se ajustó con 1N HCl a pH = 4. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y EtOAc, y se secaron para dar el producto deseado (0,25 g, 58%). LCMS: (M+H) = 217,0.

Paso 2. (2S)-2-([5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]carbonilamino)-3.3-dimetilbutanoato terc-butílico

N,N-diisopropiletilamina (1,13 ml, 6,48 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-2-amino-3,3-hidrocloruro de dimetilbutanoato terc-butilílico (0,250 g, 1,12 mmol), y 5-(2-aminopirimidin-5-il)piridina-2-ácido carboxílico (0,242 g, 1,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol (10 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado (182 mg, 42,3%). LCMS: (M+H) = 386,2.

Paso 3. (2S)-3,3-dimetil-2-[({5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-il}carbonil)amino]ácido butanoico

Una mezcla de (2S)-2-([5-(2-aminopirimidin-5-il)piridin-2-il]carbonilamino)-3,3-dimetilbutanoato terc-butílico (0,182 g, 0,472 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,128 g, 0,519 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se ajustó a pH 9 por adición de trietilamina, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH en cloruro de metileno (0-5%) para

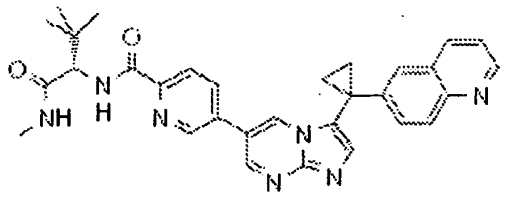
dar el éster terc-butílico (0,21 g, 77,1%). LCMS: (M+H) = 577,2.

El anterior éster terc-butílico (0,21 g) se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 ml) a TA durante 3 h. Se añadió éter (3 ml). El disolvente se decantó. El residuo se lavó con éter, y se secó para dar el producto deseado como sal HCl (0,229 g). LCMS: (M+H) = 521,3.

Paso 4. N-[(1S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida

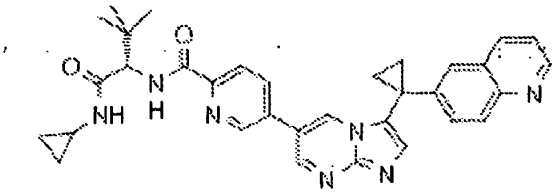
N,N-diisopropiletilamina (30 l, 0,172 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]trihidrocloruro de ácido butanoico (16,4 mg, 0,026 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (12,6 mg, 0,0286 mmol) y clorhidrato de azetidina (3,65 mg, 0,039 mmol) en N, N-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se diluyó con metanol (0,8 ml). La solución resultante se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M + H) = 560,2.

Ejemplo 59: N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



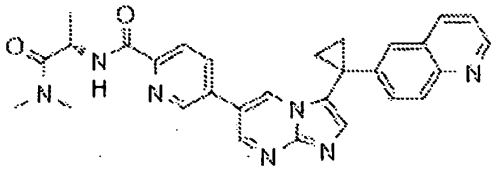
Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]trihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 58. LCMS: (M+H) = 534,2.

Ejemplo 60: N-(1S)-1-[(ciclopropilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



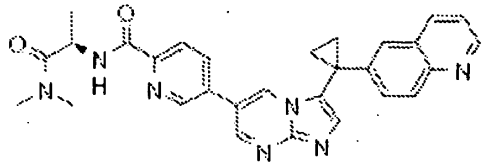
Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]trihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 58.LCMS: (M+H) = 560,2.

Ejemplo 61: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridine-2-carboxamida



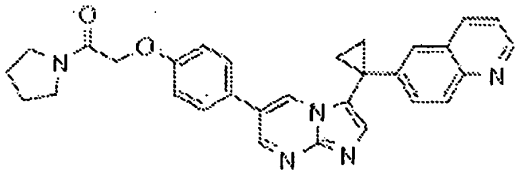
Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]trihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 58. LCMS: (M+H) = 506,2.

Ejemplo 62: N-[(1R)-2-(dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de (2S)-3,3-dimetil-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]piridin-2-ilcarbonil)amino]trihidrocloruro de ácido butanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 58. LCMS: (M+H) = 506,1.

Ejemplo 63: 6-(1-{6-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Paso 1. 1-[(4-bromofenoxi)acetil]pirrolidina

Se añadió cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,9 mmol) a una suspensión de (4-bromofenoxi)ácido acético (0,462 g, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y 2 gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (10 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua, y se añadió 1M de solución acuosa de hidróxido de sodio (3,0 ml). A la mezcla se añadió pirrolidina (167 l, 2,0 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a TA. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (550 mg, 96,7%). LCMS: (M+H) = 286.0/284.0

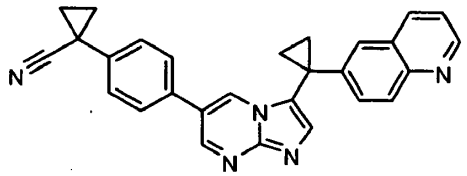
Paso 2. 5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]pirimidin-2-amina

El carbonato de sodio (0,318 g, 3,0 mmol) en agua (2,0 ml) se añadió a una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,221 g, 1,0 mmol), 1-[(4-bromofenoxi)acetil]pirrolidina (0,341 g, 1,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 0,03 mmol) en etanol (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 º C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo (0,29 g) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 299,1.

Paso 3. 6-(1-{6-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina

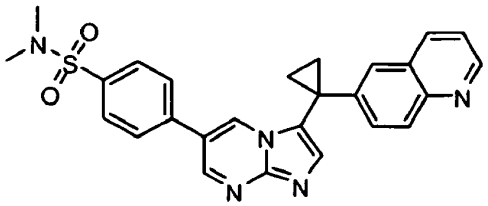
Una mezcla de 5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]pirimidin-2-amina(23,9 mg, 0,08 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)acetaldehído (19,6 mg , 0,08 mmol) en alcohol isopropílico (0,4 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 490,1.

Ejemplo 64: 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarbonitrilo



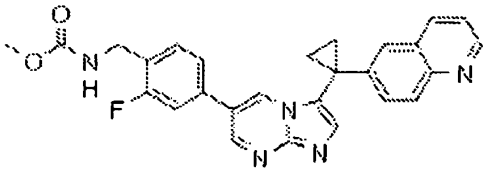
Este compuesto se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63,Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 428,1.

Ejemplo 65: N,N-dimetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]bencenosulfonamida



El carbonato de sodio (79,5 mg) en agua (0,5 ml) se añadió a una mezcla de N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (93,4 mg, 0,3 mmol), 5-bromopirimidin-2-amina (43,5 mg, 0,25 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (8,7 mg, 0,0075 mmol) en etanol (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, se filtró, y se lavó con agua. El sólido se recogió y se secó. Cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (45,0 mg, 0,183 mmol) en isopropanol (1,0 ml) se añadió al sólido anterior. La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 470,1.

Ejemplo 66: 2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]bencilcarbamato de metilo



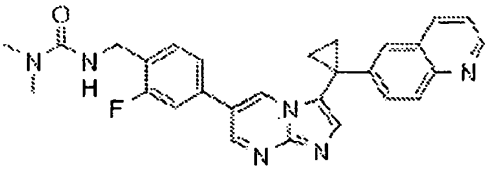
Paso 1. metil (4-bromo-2-fluorobencil) carbamato

Cloroformiato de metilo (85,0 l, 1,1 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (0,204 g, 1,0 mmol) y trietilamina (148,1 µl, 1,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C. Después de 10 min, el baño de hielo-agua se eliminó. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo (220 mg, 83,9%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 263,9/261,8.

Paso 2. 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]bencilcarbamato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de (4-bromo-2-fluorobencil)carbamato de metilo usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 63**,**Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 468,1.

Ejemplo 67: N'-2-Fluoro-4-[3- 1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-bencil-N,N-dimetilurea



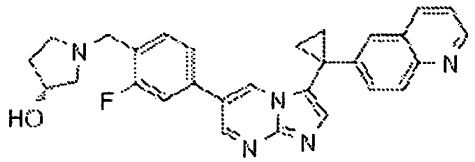
Paso 1. N'-(4-bromo-2-fluorobencil)-N,N-dimetilurea

N,N-cloruro dimetilcarbamoil (101 l, 1,1 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil) metanamina (0,204 g, 1,0 mmol) y trietilamina (148,1 µl, 1,10 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,1 mmol). Después de 10 min, el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo (253 mg, 91,9%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 276,9/274,9.

Paso 2. N'-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-bencil-N,N-dimetilurea

Este compuesto se preparó a partir de N'-(4-bromo-2-fluorobencil)-N,N-dimetilurea utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63**,** Pasos 2 y 3. LCMS: (M + H) = 481,1.

Ejemplo 68: (3R)-1-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}pirrolidin-3-ol



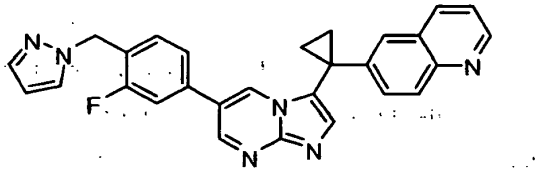
Paso 1. (3R)-1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidin-3-ol

4-bromo-2-fluorobenzaldehído (203,0 mg, 1,0 mmol) se mezcló con (3R)-pirrolidin-3-ol (87,1 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 min, y luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, y se inactivó mediante la adición de 1N NaOH. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto (252 mg, 91,9%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 275.9/273.9.

Paso 2. (3R)-1-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó a partir de (3R)-1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidin-3-ol usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63**,** Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 480,1.

Ejemplo 69: 6-(1-{6-[3-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina.



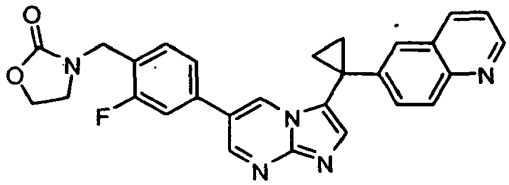
Paso 1. 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-1H-pirazol

Una mezcla de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,268 g, 1,0 mmol), 1H-pirazol (0,0681 g, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (0,489 g, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se calentó a 90 ºC durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo (210 mg, 82,3%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 256,9/254,9.

Paso 2. 6 - (1-{6-[3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina

Este compuesto se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-1H-pirazol usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63 **,** Pasos 2 y 3. LCMS: (M + H) = 461,0.

Ejemplo 70: 3-{2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}-1,3-oxazolidin-2-ona



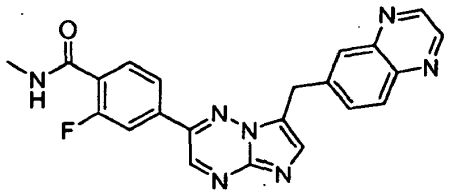
Paso 1. 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

2-clorurocarbonato de cloroetilo (114 µl, 1,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)hidrocloruro de metanamina (0,240 g, 1,0 mmol) y trietilamina (293 µl, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y luego se añadió 1M de potasio terc-butóxido en THF (1,2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, Se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 275,9/273,9.

Paso 2. 3-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Este compuesto se preparó a partir de 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Pasos 2 y 3. LCMS: (M + H) = 480,0.

Ejemplo 71: 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. 3-quinoxalin-6-ilpropanal

Una mezcla de 6-bromoquinoxalina (0,40 g, 1,9 mmol), 2-propen-1-ol (0,260 ml, 3,8 mmol), tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (26 mg, 0,029 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (16 mg, 0,057 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (0,49 ml, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró, se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en Hexano (0-40%) para proporcionar el producto deseado (195 mg). LCMS: (M+H) = 187,3.

Paso 2. 2-cloro-3-quinoxalin-6-ilpropanal

A una solución enfriada (0 ºC) de 3-quinoxalin-6-ylpropanal (0,195 g, 0,00105 mol) en cloroformo (3 ml) se añadió D-prolina (24 mg, 0,00021 mol) seguida de N-clorosuccinimida (147 mg , 0,00110 mol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 h, y luego a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno. La solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (220 mg, 95%). LCMS: (M+H) = 221,3.

Paso 3. 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinoxalina

Una mezcla de 2-cloro-3-quinoxalin-6-ilpropanal (110 mg, 0,52 mmol), y 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (140 mg, 0,52 mmol) en alcohol terc-butílico (4 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en hexano (0-40%) para proporcionar el producto deseado (140 mg, 62%). LCMS: (M+H) = 435,2.

Paso 4. 2-fluoro-4-[7 (quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo

Una mezcla de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinoxalina (120 mg, 0,28 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8,8 mg, 0,0096 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4 ,5-diil)bis(difenilfosfina) (11 mg, 0,019 mmol), cianuro de cinc (20,1 mg, 0,171 mmol), y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (49,9 µl, 0,331 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se irradió en microondas a 160 ºC durante 10 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH en cloruro de metileno (0-5%) para proporcionar el producto deseado (65 mg, 62%). LCMS: (M+H) = 382,0.

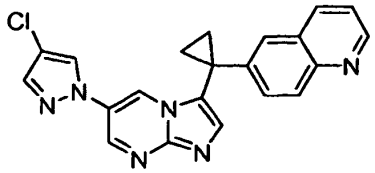
Paso 5. 2-fluoro-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico

Una mezcla de 2-fluoro-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo (65 mg, 0,17 mmol) en 10M de solución acuosa de cloruro de hidrógeno (0,8 ml) y agua (20 µl) se agitó a 105 ºC durante 3 h. Después de TA, la mezcla se concentró para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 401,3.

Paso 6. 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

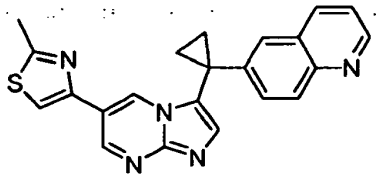
Una mezcla de 2-fluoro-4-[7-(quinoxalin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoico(20 mg, 0,05 mmol), metilamina (2M en THF, 37 µl), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (23,2 mg, 0,0524 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (26 µl, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 414,4.

Ejemplo 72: 6-{1-[6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



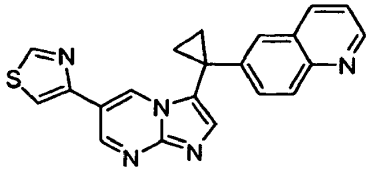
Este compuesto se preparó a partir de 4-cloro-1H-pirazol usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 22. LCMS: (M+H)+ = 387,0.

Ejemplo 73: 6-{1-[6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



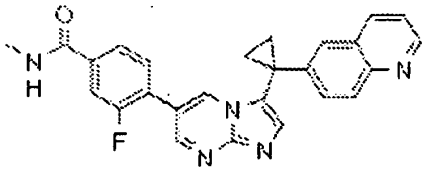
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 384,0.

Ejemplo 74: 6-{1-(6-(1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)ciclopropil}quinolina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 370,0.

Ejemplo 75: 3-fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1: 3-fluoro-4-[3-(7-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-3-ácido fluorobenzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Pasos 2 y 3. LCMS: (M+H) = 439,0.

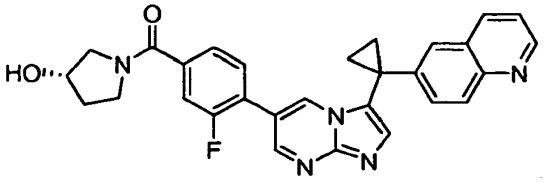
Paso 2. 3-fluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)ácido benzoico

A una solución de 3-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metilo (100 mg, 0,2 mmol) en 5 ml de THF-MeOH-H_2O (3:1:1) se le añadió 2M de hidróxido de litio en agua (0,23 ml) a 0 ºC bajo N_2. La solución se agitó durante 10 min a 0 °C, y 1,5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a sequedad para dar el producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Paso 3. 3-fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

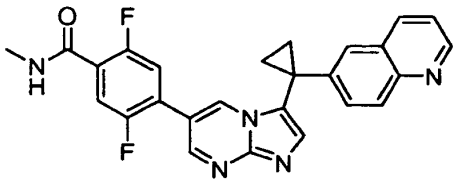
3-Fluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)ácido benzoico obtenido en el paso 2 se disolvió en N, N-dimetilformamida (1 ml). A esta solución se añadió metilamina (2M en THF, 0,2 ml), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (110 mg, 0,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol). La solución se agitó durante la noche a TA, se diluyó con MeOH, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el compuesto deseado. LCMS (M+H): m/z = 438,0.

Ejemplo 76: (3S)-1-{3-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoil}pirrolidin-3-ol



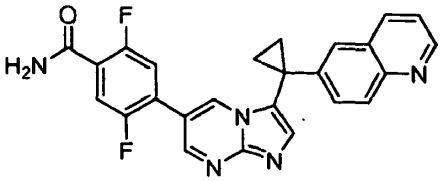
Este compuesto se preparó a partir de 3-fluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75 . LCMS: (M+H) = 494,1.

Ejemplo 77: 2,5-difluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



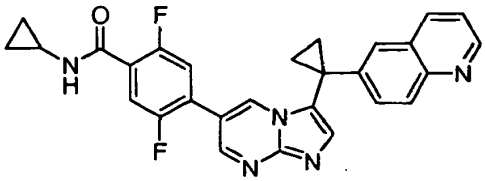
Este compuesto se preparó a partir de 2,5-difluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il) benzoico que se preparó a partir de 4-cloro-2,5-ácido difluorobenzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ejemplo 78: 2,5-difluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



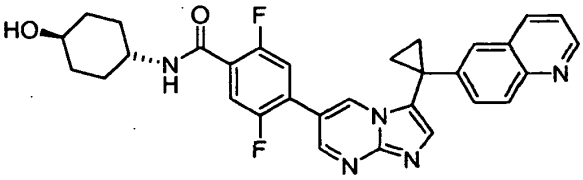
Este compuesto se preparó a partir de 2,5-difluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75.LCMS: (M+H) = 442,0.

Ejemplo 79: N-ciclopropil-2,5-difluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



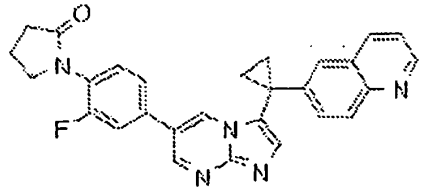
Este compuesto se preparó a partir de 2,5-difluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il) ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75. LCMS: (M+H) = 482,0.

Ejemplo 80: 2,5-difluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] benzamida



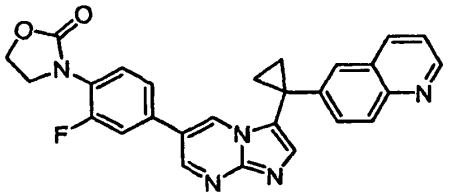
Este compuesto se preparó a partir de 2,5-difluoro-4-(3-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il) ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75. LCMS: (M+H) = 540,2.

Ejemplo 81: 1-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}pirrolidin-2-ona



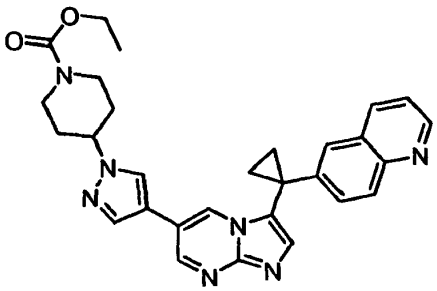
A una solución de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (20 mg, 0,04 mmol) en 1,4 - dioxano (1 ml) se añadió 2-pirrolidinona (5,7 mg, 0,067 mmol), (1S, 2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1 mg, 0,009 mmol), yoduro de cobre(I) (0,8 mg, mmol 0,004), y carbonato de potasio (13 mg, 0,095 mmol). La mezcla se irradió bajo microondas a 150 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la solución se purificó mediante RP-HPLC (pH = 10) para dar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) + = 464,1.

Ejemplo 82: 3-{2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenyl}-1,3-oxazolidin-2-ona



Este compuesto se preparó a partir de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 81.

Ejemplo 83: 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etilo



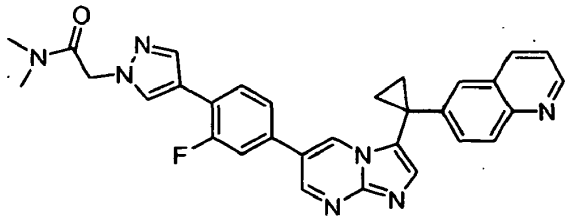
*Paso 1.*6 - {*1-{6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina*

4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato terc-butílico, que se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 88, Pasos 1-4, se trató con TFA en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 436,1.

Paso 2. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-yl]piperidina-1-carboxilato de etilo

6-{1-[6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (4 mg, 0,0092 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C seguido por la adición de cloroformiato de etilo (1,0 µl, 0,01 mmol) y *N,N*-diisopropilamina (4,0 µl, 0,023 mmol). La solución se dejó calentar gradualmente a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 508,2.

Ejemplo 84: 2-(4-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Paso 1: [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato terc-butílico

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 g, 7,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió 2-bromoacetato terc-butílico (1,2 mL, 8,5 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g, 0,012 mol). La suspensión se agitó durante la noche a TA y se repartió con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto deseado que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 309,4.

Paso 2: [4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]acetato terc-butílico

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (380 mg, 1,3 mmol) en THF (10 ml) se añadió [4 - (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato terc-butílico (390 mg, 1,3 mmol), carbonato de sodio 2M en agua (2,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg, 0,04 mmol). La solución se desgasificó con N_2, y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice con EtOAc en hexanos (30%) para proporcionar el compuesto deseado. LCMS: (M+57) = 299,0.

Paso 3: 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-1H-pirazol-1-ilacetato terc-butílico

A una solución de [4 - (4-bromo-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]acetato terc-butílico (400 mg, 0,001 mol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (270 mg, 1,2 mmol), fosfato de potasio (640 mg, 3,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,06 mmol). La solución se desgasificó con N_2, y se calentó a 120 ºC durante 3 h. La solución se enfrió a TA, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice con EtOAc en hexanos (50%) para proporcionar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 370,1.

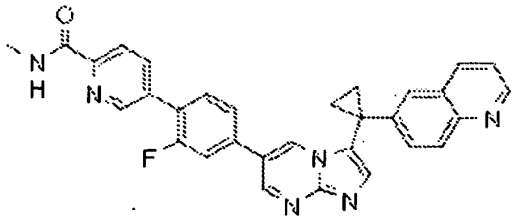
Paso 4: (4-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-1H-pirazol-1-il)acetato terc-butílico

Una mezcla 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-1H-pirazol-1-ilacetato terc-butílico (100 mg, 0,27 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (67,2 mg, 0,273 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en CH_2Cl_2(0-90%) para proporcionar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 561.

Paso 5: 2-(4-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-1H-pirazol-1-il)-N,N-dinietilacetamida

A una solución de (4-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-1H-pirazol-1-il)acetato terc-butílico (20 mg, 0,04 mmol) en CH_2Cl_2(2 ml) se añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), se trató con dimetilamina 2 M en THF (0,036 ml), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (24 mg, 0,054 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (19 l, 0,11 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 h, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 532,0.

Ejemplo 85: 5-{2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida



Paso 1: 5-(4-bromo-3-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A una solución de 5-bromopirimidin-2-amina (2,1 g. 0,012 mol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió (4-bromo-3-fluorofenil)ácido borónico (2,0 g, 0,0091 moles), fosfato de potasio (6,4 g, 0,030 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (700 mg, 0,6 mmol), en agua (5 ml). La solución se desgasificó con N_2, y se calentó a 120 ºC durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en CH_2Cl_2 (0-30%) para proporcionar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 267,9.

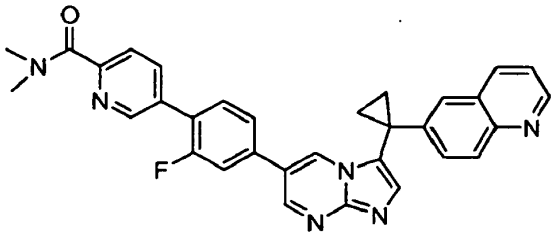
Paso 2: 6-,{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

Una mezcla de 5-(4-bromo-3-fluorofenil)pirimidin-2-amina (0,50 g, 1,9 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,463 g, 1,88 mol) en etanol (20 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH en CH_2Cl_2(0-6%) para proporcionar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 458,9.

Paso 3: 5-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida

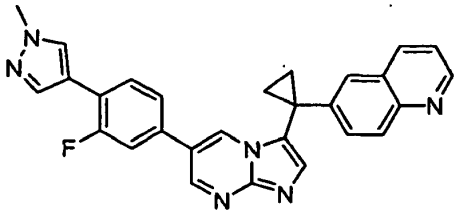
A una solución de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (20 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (17 mg, 0,065 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3 mg, 0,003 mmol), y fosfato de potasio (28 mg, 0,13 mol). La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la solución se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para proporcionar el compuesto deseado en forma de sal TFA. LCMS: (M+H) = 515,0.

Ejemplo 86: 5-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



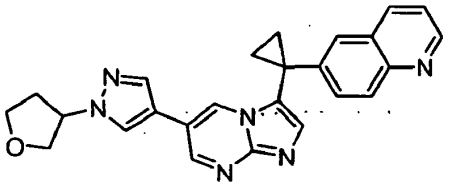
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 6-{1-[6-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo. LCMS: (M+H) = 529,0.

Ejemplo 87: 6-(1-{6-[3-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 6-{1-[6-4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-a] pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85. LCMS: (M+H) = 461,1.

Ejemplo 88: 6-(1-{6-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Paso 1. tetrahydrofuran-3-il metanosulfonato

3-hidroxitetrahidrofurano (83,3 l, 1,03 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (anhidro, 2 ml) y se enfrió a 0 °C seguido por la adición de trietilamina (166 l, 1,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (88 l, 1,14 mmol) . La mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (2 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso 2. 1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4.4.5.5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Tetrahidrofuran-3-ilo se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se añadió a una solución pre-agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,52 mmol) e hidruro de sodio (25 mg, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 d, se enfrió a TA y se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 265,1.

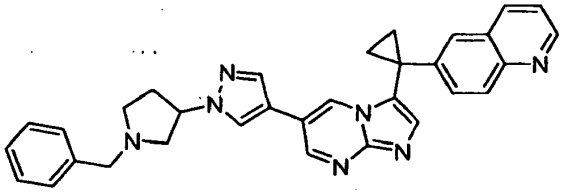
Paso 3. 5-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

A una solución de 1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (110 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió EtOH (1 ml) y agua (0,4 ml). Los siguientes reactivos se añadieron sucesivamente: 5-bromopirimidin-2-amina (75 mg, 0,43 mmol), carbonato de potasio (180 mg, 1,3 mmol), y [,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol). El recipiente se purgó varias veces con N_3 y se calentó a 100 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g de columna, 0-15% MeOH/cloruro de metileno) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 232,0.

Paso 4. 6-(1-{6-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina

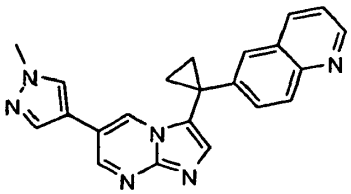
El compuesto del título se preparó como una sal TFA a partir de la condensación de 5-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 7, Paso 8. LCMS: (M+H) = 423,1.

Ejemplo 89: 6-(1-{6-[1-(1-benzilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



Este compuesto se preparó como una sal TFA usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis de Ejemplo 88, Pasos 1-4 para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 512,2.

Ejemplo 90: 6-{1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina



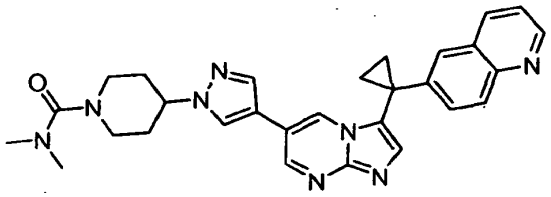
Paso 1. 6-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 88, Pasos 3-4 a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol. El grupo tritilo de 6-{1-[6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina se eliminó por tratamiento con ~ 1% TFA en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC. LC/MS 353,1 (M+1H)

Paso 2. 6-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina

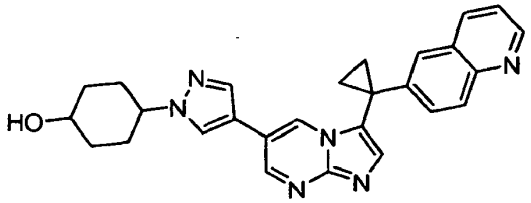
A una solución de 6-{1-[6-(1*H*-Pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropil}quinolina (6 mg, 0,017 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 µl) se añadió carbonato de potasio (4,0 mg, 0,029 mmol) y yoduro de metilo (3 l, 0,048 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 367,0.

Ejemplo 91: *N,N*-dimetil-4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxamida



Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 83 usando cloruro de metileno como disolvente y *N, N*-cloruro de dimetilcarbamoílo como el agente de acilación en el Paso 2 para proporcionar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 507,2.

Ejemplo 92: 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclohexanol



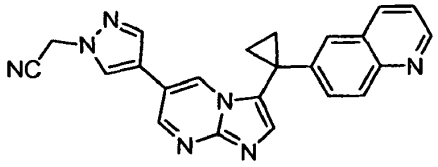
Paso 1. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclohexanona

La mezcla de reacción bruta que contiene 6-(1-{2-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-yl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina (~30 mg, 0,07 mmol), preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 88** a partir de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol, se concentró y se trató directamente con AcOH (1 ml), agua (100 µl) y se calentó a 100 °C durante 1 h para proporcionar el producto deseado, que se purificó por RP-HPLC. LCMS: (M+H) = 449,2.

Paso 2. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclohexanol

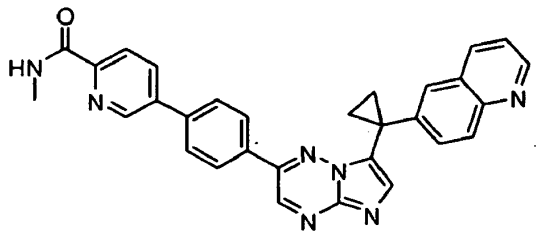
4-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}ciclohexanona (16 mg, 0,036 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y se enfrió a aproximadamente -20 °C seguido por la adición de tetrahidroborato de sodio (3,0 mg, 0,079 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 451,1.

Ejemplo 93: {4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetonitrilo



Este compuesto se preparó como sal TFA usando un procedimiento análogo a los del Ejemplo 88**,** Pasos 2-4. LCMS: (M+H) = 392,1.

Ejemplo 94: *N*-metil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida



Paso 1. 6-(4-bromofenil)-1,2,4-triazin-3-amina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 7, Pasos 3-5 a partir de 4-bromoacetofenona. LCMS: (M+H_2O+H) = 269,0/271,0.

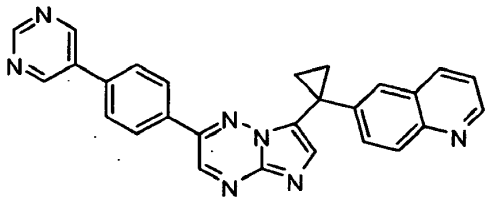
Paso 2. 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina

Este compuesto se preparó a partir de la condensación de 6-(4-bromofenil)-1,2,4-triazin-3-amina y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 7, Paso 8. LCMS: (M+H) = 442,3/444,2.

Paso 3. *N*-metil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida

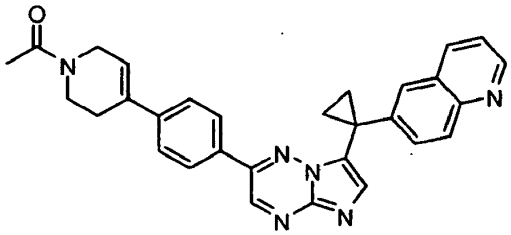
A una solución de 6-1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina (10,0 mg, 0,0226 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), EtOH (0,2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió *N*-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxamida (12 mg, 0,045 mmol), carbonato de cesio (15 mg, 0,045 mmol) , y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (1,8 mg, 0,0023 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N_2 y después se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 1 h. Los datos LCMS y HPLC indicaron que la reacción estaba completa. La mezcla se purificó por RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 498,1.

Ejemplo 95: 6-{1-[2-(4-pirimidin-5-il-fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il] ciclopropil}quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 94. LCMS: (M + H) = 442,1.

Ejemplo 96: 6-(1-{2-[4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina



Paso 1. 4-{4-[7-(1-quinolin-6.ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato terc-butílico

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 94. LCMS: (M+H) = 545,2.

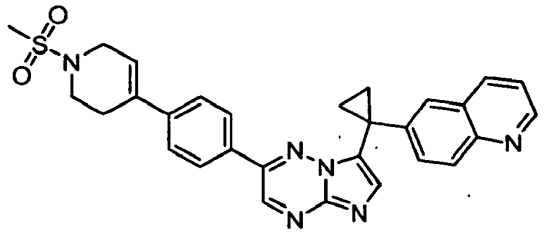
Paso 2. 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)hidrocloruro de quinolina

4-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato *terc*-butílico (36,0 mg, 0,0661 mmol) se disolvió en 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se lavó azeotrópicamente con acetonitrilo. El material bruto se usó en el siguiente paso. LCMS: (M+H) = 445,0.

Paso 3. 6-(1-{2-[4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)quinolina

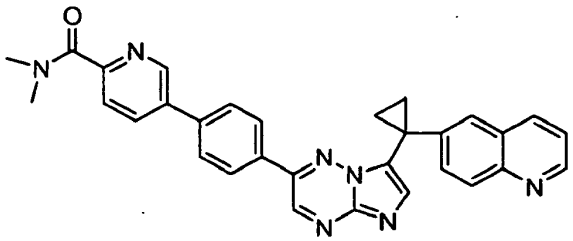
A una solución de 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil)hidrocloruro de quinolina (12 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadió *N, N*-diisopropiletilamina (23,0 µl, 0,132 mmol;. -5 equiv) y cloruro de acetilo (3,8 µl, 0,053 mmol;. -2,0 Equiv). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h, se inactivó con MeOH y se purificó directamente por RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 487,1.

Ejemplo 97: 6-[1-(2-{4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl]fenil}imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il)ciclopropil]quinolina



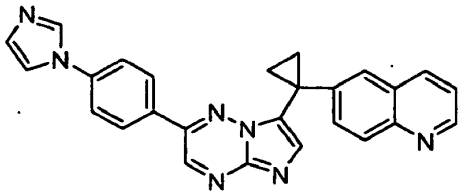
Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)hidrocloruro de quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 96. LCMS: (M+H) = 523,2.

Ejemplo 98: N,N-dimetil-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida



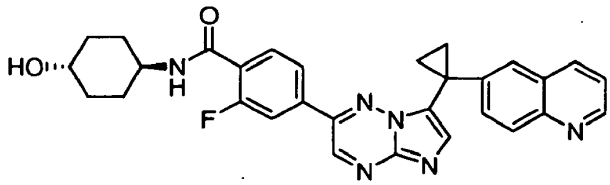
Este compuesto se preparó como una sal de TFA a partir de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-il]ciclopropil}quinolina usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 94. LCMS: (M+H) = 512,3

Ejemplo 99: 6-(1-{2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil[imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il}ciclopropil)-quinolina



A una solución de 6-{1-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina (15 mg, 0,034 mmol) y 1H -imidazol (2,77 mg, 0,0407 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 ml) se añadió (1S, 2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,96 mg, 0,0068 mmol), yoduro de cobre(I) (0,64 mg), y carbonato de potasio (9,84 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 430,4.

Ejemplo 100: 2-Fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



*Paso 1.*6-{*1-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropil}quinolina*

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (80,0 mg, 0,297 mmol, Ejemplo 7, pasos 1-5) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,088 g, 0,36 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) y una gota de agua se calentó a 110 ºC durante 48 h. La mezcla se ajustó a pH 9 con trietilamina. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en CH_2Cl_2(0-60%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 459,9/461,9.

Paso 2. 2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo

Una mezcla de 6-1-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]ciclopropilquinolina (0,060 g, 0,13 mmol), trihidrato de hexacianoferrato(II) de potasio (0,02 g, 0,05 mmol), carbonato de sodio (0,016 g, 0,16 mmol) y acetato de paladio (0,001 g, 0,006 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml, 11 mmol) se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH en CH_2Cl_2(0-5%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 407,1.

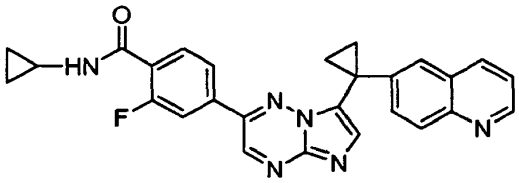
Paso 3. 2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico

2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo (40,0 mg, 0,0984 mmol) en concentrado de ácido clorhídrico (0,6 ml, 0,006 mol) se agitó a 110 °C durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno, y se secó para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 426,0.

Paso 4. 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

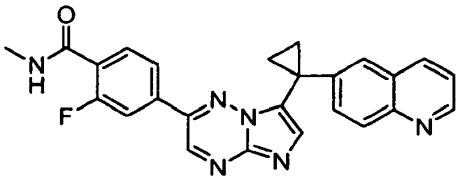
N,N-diisopropiletilamina (6,4 µl, 0,037 mmol) se añadió a una mezcla de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico (5,2 mg, 0,012 mmol), trans-4-hidrocloruro de aminociclohexanol, y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) hexaflourofosfato de fosfonio (8,1 mg, 0,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) a 0 °C y se agitó durante la noche a TA. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 523,0.

Ejemplo 101: N-ciclopropil-2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



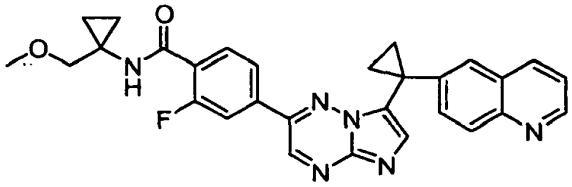
Este compuesto se preparó como sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 100.LCMS: (M+H) = 465,0

Ejemplo 102: 2-Fluoro-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



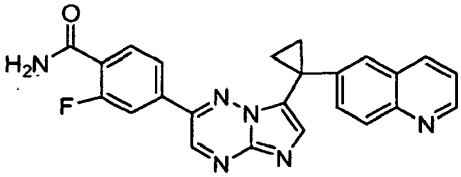
Este compuesto se preparó como una sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 100. LCMS: (M+H) = 439,1.

Ejemplo 103: 2-fluoro-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



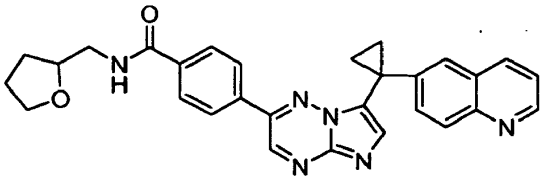
Este compuesto se preparó como una sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 100. LCMS: (M+H) = 509,1.

Ejemplo 104: 2-fluoro-4-(7-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 100. LCMS: (M+H) = 425,1.

Ejemplo 105: 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) benzamida.



Paso 1. 4 - (oxoacetil)benzoato de metilo

A una solución de 4-éster metílico de ácido acetilbenzoico (25 g, 0,14 mol) en sulfóxido de dimetilo (300 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de hidrógeno en agua (48%, 48 ml) a TA con agitación. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, se vertió en hielo-agua. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (15,6 g, 79%).

Paso 2. 4-(dietoxiacetl)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(oxoacetil)benzoato de metilo (13,5 g, 0,0702 mol), ortoformiato de etilo (29 ml, 0,18 mol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,7 g) en tolueno (150 ml) se calentó a reflujo durante 2h. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado (15,4 g, 82%). LCMS: (M+Na) = 289,0.

Paso 3. 4-(3-oxo-2 ,3-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(dietoxiacetyl)benzoato de metilo (15,4 g, 0,0578 mol), hidrocloruro de semicarbazida (7,1 g, 0,064 mol), N,N-diisopropiletilamina (12 ml, 0,069 mol) en 1,2-diclorometano (150 ml) , y metanol (2 ml) se calentó a 95 ºC durante 4h. A la mezcla se agregó un 0,1 adicional de equivalentes de hidrocloruro de semicarbazida. La mezcla se agitó a 95 ºC durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a reflujo con ácido acético (100 ml) y agua (1,0 ml) durante la noche. La mezcla se concentró para producir material cuantitativo bruto que se utilizo directamente en el siguiente paso.

Paso 4. 4-(3-cloro-1 ,2,4-triazin-6-il)-benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(3-oxo-2 ,3-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metilo (13,4 g, 0,0580 mol), cloruro de fosforilo (30 ml, 0,3 mol) en cloroformo (50 ml) se sometió a reflujo (baño de aceite de temperatura alrededor de 100 °C) durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró para eliminar el exceso de cloruro de fosforilo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se vertió en agua-hielo, y se neutralizó cuidadosamente con K_2CO_3. La capa orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron, y se purificaron adicionalmente por cromatografía para dar el producto deseado (2,5 g, 17%). LCMS: (M+H) = 249,9. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ en ppm, 3,98 (s, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,96 (s, 1H).

Paso 5. 4 - (3-amino-1 ,2,4-triazin-6-il) benzoato de metilo

Una solución de 4-(3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metilo (180 mg, 0,721 mmol) y 2 M de amoniaco en alcohol isopropílico (5 ml, 10 mmol) se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua, y el precipitado se filtró para dar el producto deseado. LCMS: (M+H_2O+H) = 249,0.

Paso 6. 4-(7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metilo (160 mg, 0,70 mmol) y cloro (-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (200 mg, 0,83 mmol) en alcohol isopropílico (6 ml) se calentó a 110 ºC durante 24 h. La mezcla se ajustó a pH 9 por adición de trietilamina y después los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en CH_2Cl_2(0-60%) para proporcionar el producto deseado (130 mg, 44%). LCMS: (M+H) = 421:1.

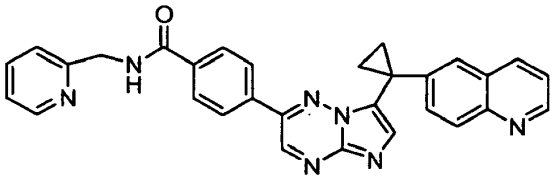
Paso 7. 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14 mg, 0,34 mmol) a una solución de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metilo (30,0 mg, 0,07 mmol) en THF (0,3 ml), metanol (0,3 ml), y agua (0,2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se ajustó a pH 2 con conc. HCl. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó para proporcionar el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 408,1.

Paso 8. 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida

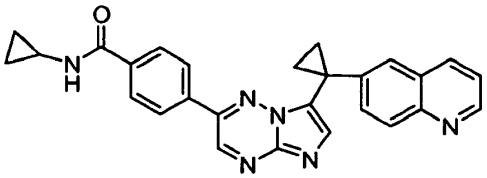
N,N-diisopropiletilamina (13 µl, 0,074 mmol) se añadió a la mezcla de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico (10,0 mg, 0,0245 mmol), (tetrahidrofuran-2-il) metanamina (8,0 mg) y benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (16 mg, 0,037 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ejemplo 106: N-(piridin-2-ilmetil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b] [1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 498,1.

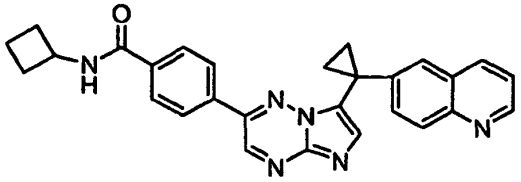
Ejemplo 107: N-ciclopropil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo [1,2-b]

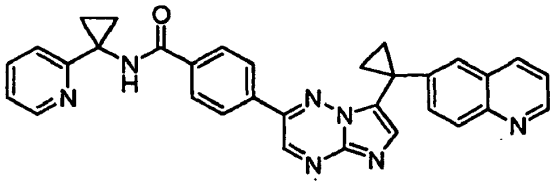
[1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 447,1.

Ejemplo 108: N-ciclobutil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



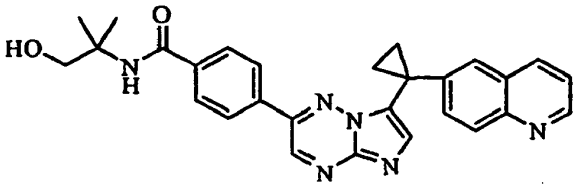
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico Usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105.

Ejemplo 109: N-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



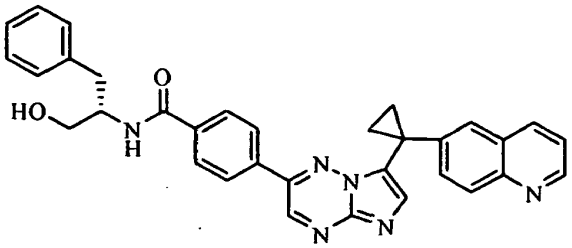
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 524,1.

Ejemplo 110: N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



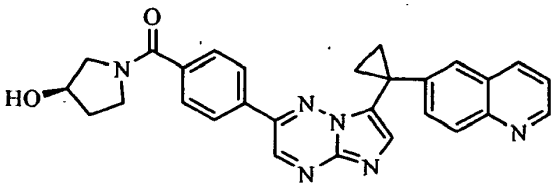
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 479,1.

Ejemplo 111: N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



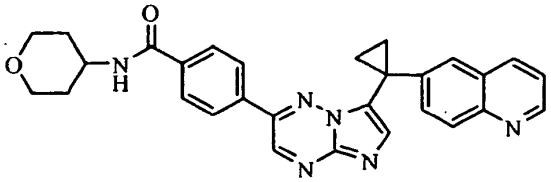
Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ejemplo 112: (3R)-1-{4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol



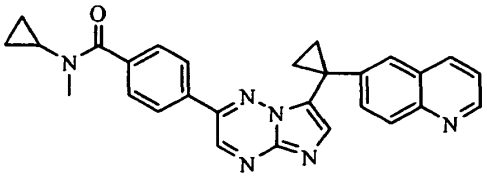
Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del **Ejemplo 105**. LCMS: (M + H) = 477,1.

Ejemplo 113: 4-(7-(1-(quinolin-6-il)ciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



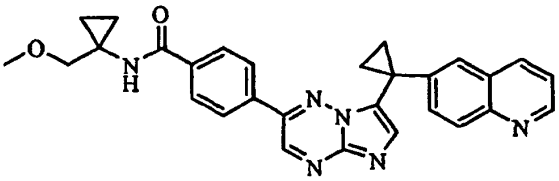
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b] [1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ejemplo 114: N-ciclopropil-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Hidruro de sodio (0,54 mg, 0,013 mmol) se añadió a una solución de N-ciclopropil-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida (3,0 mg, 0,0067 mmol) en THF (0,5 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 10 min, y después se añadió yoduro de metilo (1,2 µl, 0,020 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con metanol, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 460.1.

Ejemplo 115: N-[1-(Metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. [1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de bencilo

Se añadió cloroformiato de etilo (0,17 ml, 0,0018 mol) a una solución de 1-[(benciloxi)carbonil]ácido aminociclopropanocarboxílico (0,35 g, 0,0015 mol) y trietilamina (0,25 ml, 0,0018 mol) en THF (5,0 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min., se filtró, y se lavó con THF. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,11 g, 0,0030 mol) en agua (1,0 ml) al filtrado a 0 °C, y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 1N HCl, y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto (0,32 g, 97%). LCMS: (M+H) = 222,0, (M+Na) = 244,0.

Paso 2. [1-(metoximetil)ciclopropil]carbamato de bencilo

A una solución de [1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de bencilo (0,32 g, 0,0014 mol) en cloruro de metileno (5,0 ml) se añadió secuencialmente en polvo MS 4A, N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (0,77 g, 0,0036 mol), y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,43 g, 0,0029 mol) a TA. La mezcla se agitó durante 5 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con 1N HCl, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en

hexanos (0-30%) para proporcionar el producto deseado (140 mg, 41%). LCMS: (M+H) = 236,1.

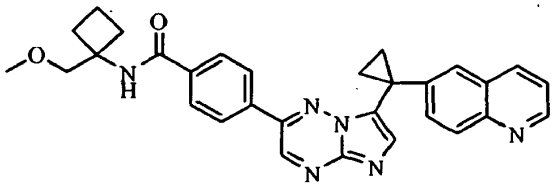
Paso 3. 1-(metoximetil)ciclopropanamina.

A una solución de [1-(metoximetil)ciclopropil]-carbamato de bencilo (400,0 mg, 1,700 mmol) en metanol (5,0 ml) se añadió Pd/C (50,0 mg) y se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 102,1.

Paso 4. N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo-[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

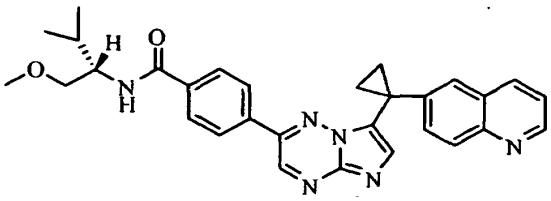
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105, Paso 8. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ejemplo 116: N-[1-(metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il] benzamida



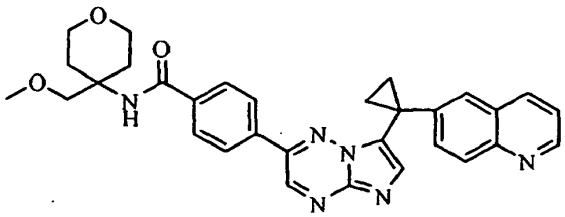
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 115. LCMS: (M + H) = 505,3.

Ejemplo 117: N-[(1S)-1-(metoximetil)-2-metilpropil]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 115. LCMS: (M+H) = 507,1.

Ejemplo 118: N-[4-Metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato terc-butílico

Cloroformiato de etilo (0,234 ml, 0,00245 mol) se añadió a una solución de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino] tetrahidro-2H-piran-4-ácido carboxílico (0,5 g, 2,0 mmol) y trietilamina (0,341 ml, 2,45 mmol) en THF (6,8 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min., se filtró, y se lavó con THF. Se añadió Tetrahidroborato de sodio (0,15 g, 4,1 mmol) en agua (1,0 ml) al filtrado a 0 °C, y después se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: (M+Na) = 254,1; (M-100+H) = 132,1.

Paso 2. [4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato terc-butílico

A una solución de [4-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato terc-butílico (0,89 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno (19,2 ml) se añadió secuencialmente en polvo MS 4A, N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (2,0 g, 9,6 mmol), y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,1 g, 7,7 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 5 h., Se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con solución acuosa de $CuSO_4$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en hexanos (0-30%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+Na) = 268,0

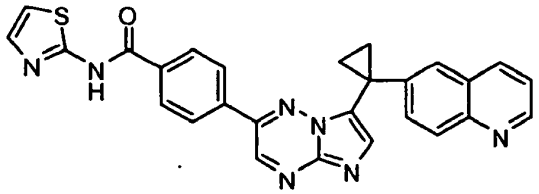
Paso 3. 4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-hidrocloruro de amina

A una solución de [4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato terc-butílico (0,45 g, 0,0018 mol) en EtOAc (0,2 ml) se añadió 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 146,2.

Paso 4. N-[4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

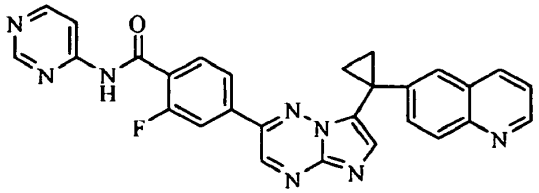
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105,Paso 8. LCMS: (M+H) = 535,2.

Ejemplo 119: 4 [7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-1,3-tiazol-2-il]benzamida



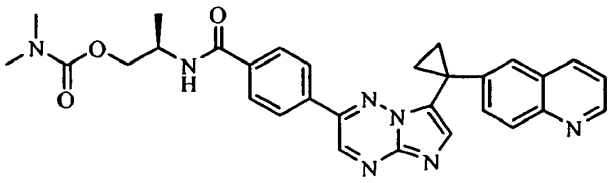
N,N-diisopropiletilamina (6,4 µl, 0,037 mmol) se añadió a una mezcla de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico (5,0 mg, 0,012 mmol), 1,3-tiazol-2-amina (2,3 mg, 0,024 mmol) y N,N, N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio (7,0 mg, 0,018 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a TA, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 490,0.

Ejemplo 120: N-pirimidin-4-il-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b] [1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 119. LCMS: (M+H) = 485,1.

Ejemplo 121: N-[4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. (2R)-2-[(terc-buloxycarbonyl)amino]dimetilcarbamato de propilo

N,N-cloruro de dimetilcarbamoil (0,12 ml, 0,0013 mol) se añadió a una solución de [(1R)-2-hidroxi-1-metiletil] carbamato terc-butílico (0,150 g, 0,856 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g , 0,2 mmol) y piridina (0,14 g,

1,7 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCl, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en hexanos (0-30%) para proporcionar el producto deseado.

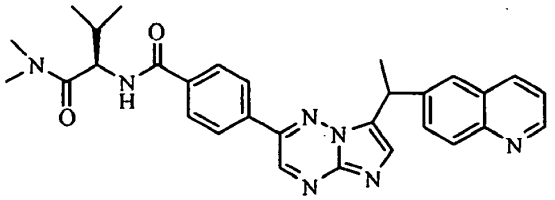
Paso 2. (2R)-2-hidrocloruro de dimetilcarbamato de aminopropilo.

A una solución de (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]dimetilcarbamato de propilo (16,0 mg, 0,0650 mmol) en EtOAc (0,2 ml) se añadió 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto deseado. LCMS: (M+H) = 147,1.

Paso 3. N-[4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 105, Paso 8. LCMS: (M+H) = 536,2

Ejemplo 122: N-{(1R)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil}-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. 3-quinolin-6-ilbut-3-en-1-ol.

Acetato de paladio (100 mg, 0,6 mmol) se añadió a una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (8,0 g, 31 mmol) y 3 -bromo-3-buten-1-ol (6,2 g, 41 mmol) en tolueno (118 ml) y agua (12 ml) seguido de la adición de 2-(diciclohexilfosfino)-2', 6'-dimetoxi-1, 1'-bifenilo (500 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en cloruro de metileno (0-50%) para proporcionar el producto deseado.

Paso 2. 3-quinolin-6-ilbutan-1-ol

Una mezcla de 3-quinolin-6-ilbut-3-en-1-ol (1,0 g, 0,0050 mol), platino sobre carbono (5.%peso soportado sobre carbón activado, húmedo, tipo Degussa F101 ra/w, 0,20 g) en metanol (15,0 ml) se agitó bajo hidrógeno (con un globo) a TA durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (1,0 g, 99%). LCMS: (M+H) = 202,1.

Paso 3. 3-quinolin-6-ilbutanal

A una solución de 3-quinolin-6-ilbutan-1-ol (0,060 g, 0,30 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml) se añadió 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical libre (0,005 g, 0,03 mmol) y diacetato de yodobenceno (0,10 g, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en hexanos (0-40%) para proporcionar el producto deseado (0,050 g, 84%). LCMS: (M+H) = 200,0.

Paso 4. 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal

Se añadió L-prolina (5,8 mg, 0,050 mmol) a una solución de 3-quinolin-6-ylbutanal (50 mg, 0,25 mmol) en cloroformo (0,5 ml) a 0 °C seguido por la adición de N-clorosuccinimida (36,9 mg , 0,276 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, se diluyó con hexanos y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en cloruro de metileno (0-10%) para proporcionar el producto deseado (0,048 g, 82%). LCMS: (M+H) = 234,1/236,1.

Paso 4. 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,217 mmol) y 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal (61 mg, 0,26 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 ml) se calentó a 110 ºC durante 48 h. La mezcla se ajustó a pH 9 por adición de trietilamina. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en cloruro de metileno (0-60%) para proporcionar el producto deseado

(0,020 g, 22%). LCMS: (M+H) = 410,0.

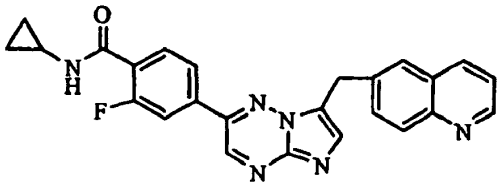
Paso 5. 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (24 mg, 0,57 mmol) a una solución de 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoato de metilo(47 mg, 0,115 mmol) en THF (0,5 ml) metanol (0,5 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se ajustó con HCl conc. a pH 2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS: (M+H) = 396,1.

Paso 6. N-(1R)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

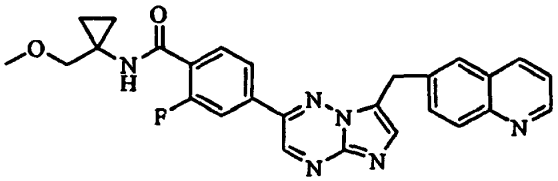
N,N-diisopropiletilamina (13 µl, 0,074 mmol) se añadió a la mezcla de 4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2 -il]benzoico (9,70 mg, 0,0245 mmol), (2R)-2-amino-N,N,3-trimetilbutanamida (5,3 mg, 0,037 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (16 mg, 0,037 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a TA, se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para proporcionar el compuesto deseado en forma de sal TFA. LCMS: (M+H) = 522,1.

Ejemplo 123: N-ciclopropil-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



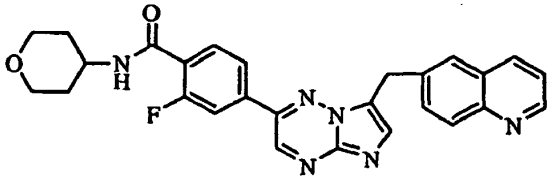
N, N-diisopropiletilamina (6,4 l, 0,037 mmol) se añadió a una mezcla de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2 -il]ácido benzoico (4,9 mg, 0,012 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 7,Pasos 1-10), ciclopropilamina (1,4 mg, 0,024 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (9,6 mg, 0,018 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS: (M+H) = 439,0.

Ejemplo 124: 2-Fluoro-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



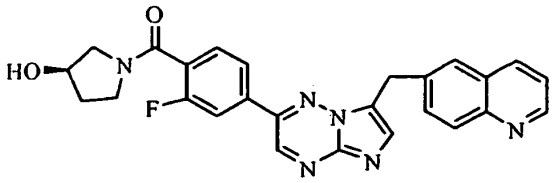
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico según los procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 483,1.

Ejemplo 125: 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



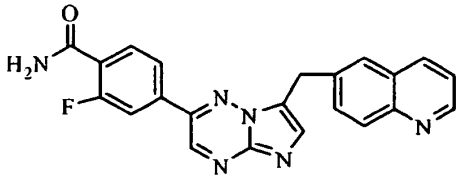
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 483,1.

Ejemplo 126: (3R)-1-{2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol



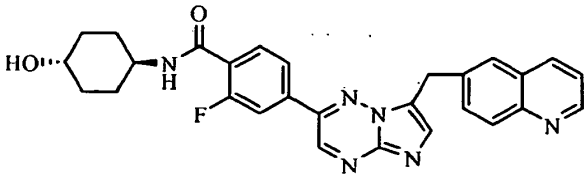
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ejemplo 127: 2-Fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



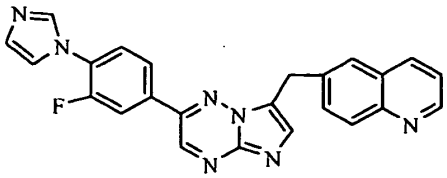
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 399,0.

Ejemplo 128: 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



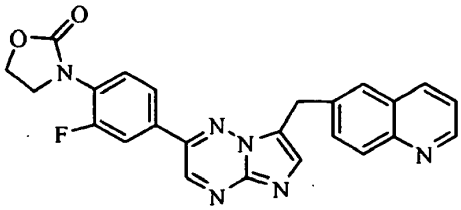
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,1.

Ejemplo 129: 6-{2-[3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-ilmetil}quinolina



A una solución de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (6,5 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,42 mg, 0,0030 mmol), yoduro de cobre(I) (0,28 mg, 0,0015 mmol), 1H-imidazol (2,0 mg, 0,030 mmol) y carbonato de potasio (4,34 mg, 0,0314 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 422,0

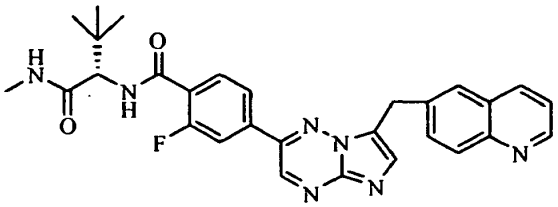
Ejemplo 130: 3-{2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 6-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b] [1,2,4] triazin-7-il]metilquinolina utilizando procedimientos análogos los del Ejemplo 129. LCMS: (M+H) = 441,1.

Ejemplo 131: N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato terc-butílico

N,N-diisopropiletilamina (160 µl, 0,90 mmol) se añadió a la mezcla de 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico (90,0 mg, 0,225 mmol), (2S)-2-amino-3 ,3-hidrocloruro de dimetilbutanoato terc-butílico(63 mg, 0,281 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (150 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se añadió a acetonitrilo acuoso. Los precipitados se filtraron, y se secaron para dar el producto deseado (0,093 g, 72%). LCMS: (M+H) = 569,5.

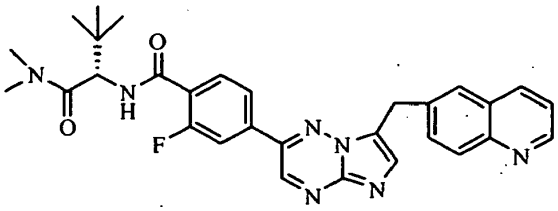
Paso 2. (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-ácido dimetilbutanoico

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 0,013 mol) a una solución de (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato terc-butílico (0,092 g, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) y se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M + H) = 513,4.

Paso 3. N-(1S)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

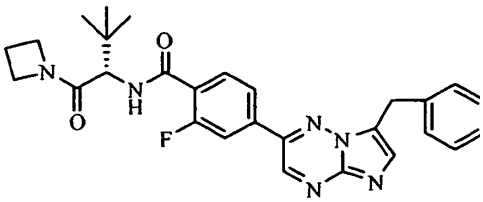
N,N-diisopropiletilamina (20 µl, 0,11 mmol) se añadió a la mezcla de (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) 3,3-ácido dimetilbutanoico, sal TFA (19,2 mg, 0,0376 mmol), metilamina (2M en THF, 0,2 ml, 0,4 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (25 mg, 0,056 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 526,4.

Ejemplo 132: N-(1S)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) 3,3-sal TFA de ácido dimetilbutanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131.LCMS: (M+H) = 540,4.

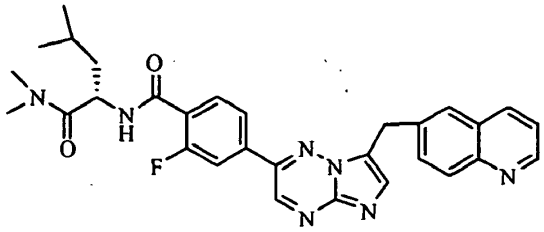
Ejemplo 133: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de (2S)-2-(2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-

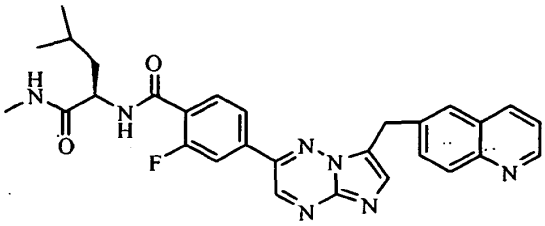
b][1,2,4]triazin-2-il]benzoilamino) 3,3- sal TFA de ácido dimetilbutanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131. LCMS: (M+H) = 552,5.

Ejemplo 134: N-{(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil}-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



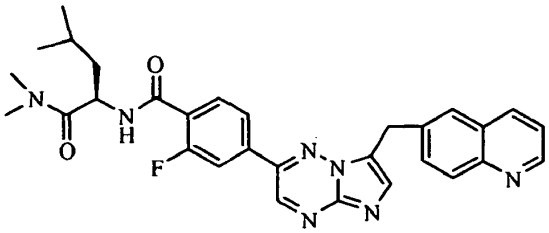
Este compuesto se preparó como sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

Ejemplo 135: 2-fluoro-N-{(1R)-3-metil-1-[(metilamino)carbonil]butil}-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzamida



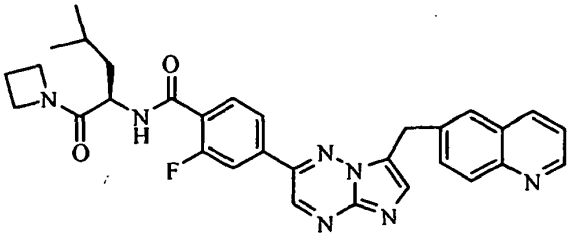
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131. LCMS: (M+H) = 526,4.

Ejemplo 136: N-{(1R)-1-[(dimetilamino)carbonil]-3-metilbutil}-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



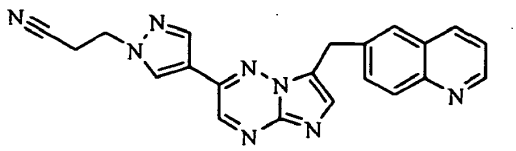
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131.LCMS: (M+H) = 540,4.

Ejemplo 137: N-[(1R)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilbutil]-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 131.LCMS: (M+H) = 552,5.

Ejemplo 138: 3-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo



Paso 1. 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina

El bromo (3,8 g, 24 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió a una suspensión de 1,2,4-triazin-3-amina (1,92 g, 20,0 mmol) en cloroformo (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 h. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se lavó con acetona/hexanos (1/1) y se filtró, para dar el producto (0,78 g, 22%) como sólido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): Δ en ppm, 8,40 (s, 1H), 7,42 (br, 2H); LCMS: (M+H) = 175,2/177,2; (M+H+H_2O) = 193,2/195,2.

Paso 2. 6-[1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina.

El carbonato de sodio (510 mg, 4,8 mmol) en agua (1 ml) se añadió a una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (0,420 g, 2,40 mmol), 1-(1-etoxietilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,766 g, 2,88 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,1 mmol) en tolueno (7 ml) y etanol (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua, y se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, Se filtraron, y se concentraron. El residuo se trató con CH_2Cl_2/ Et_2O y se filtró para dar el producto deseado (0,39 g, 69%). LCMS: (M+H) = 235,4.

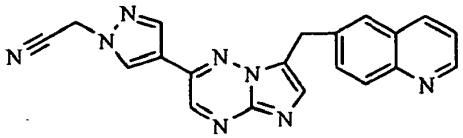
Paso 3. 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina.

Una mezcla de 6-[1-(1-etoxi-etilo)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (390,0 mg, 1,665 mmol) y 2-cloro-3-quinolin-6-ilpropanal (480 mg, 2,2 mmol) en alcohol isopropílico (20 ml) se calentó a 110 °C durante 2 días. Después de enfriar a TA, se añadió 0,2 ml de HCl concentrado y se agitó hasta que estuviera completamente desprotegido. El sólido formado se recogió por filtración para dar el producto deseado (0,35 g, 64%). LCMS: (M+H) = 328,3.

Paso 4. 3 - {4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo

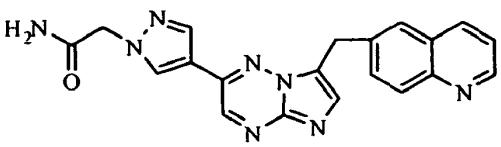
1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (14 µl, 0,092 mmol) se añadió a una mezcla de 6-[2-(1H-pirazol-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (10,0 mg, 0,0305 mmol) y 2-propenonitrilo (4,0 µl, 0,061 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se purificó por RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 381,3.

Ejemplo 139: 4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-ilacetonitrilo



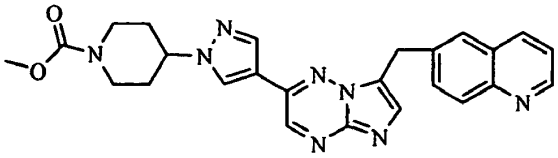
Se añadió hidruro sódico (2,4 mg, 0,061 mmol) a una solución de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-il]metilquinolina (10,0 mg, 0,0305 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) a TA y se agitó durante 5 min. Se añadió entonces bromoacetonitrilo (4,1 µl, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó después por RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 367,1.

Ejemplo 140: 2-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida



Se añadió carbonato de cesio (40 mg, 0,12 mmol) a una solución de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (10 mg, 0,0305 mmol) y 2-bromoacetamida (0,0084 g, 0,061 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 385,3.

Ejemplo 141: 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metilo



Paso 1. 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato terc-butilico

A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato terc-butílico (0,30 g, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol), enfriada con un baño de hielo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con 1N HCl, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado como sólido (0,41 g, 98%). LCMS: (M+Na) = 302,3.

Paso 2. 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato terc-butílico

Una mezcla de 6-[2-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]-metilquinolina (101 mg, 0,308 mmol), 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato terc-butílico (0,17 g, 0,62 mmol) y carbonato de cesio (0,30 g, 0,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado (14 mg). LCMS: (M+H) = 511,2.

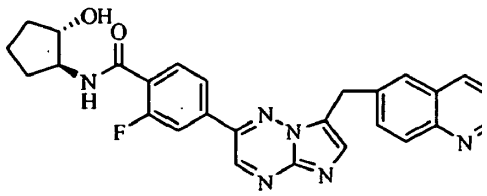
Paso 3. 6 - [2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina

Ácido trifluoroacético (0,5 ml) se añadió a una solución de 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato terc-butílico (0,014 g, 0,027 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 411,1.

Paso 4. 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato

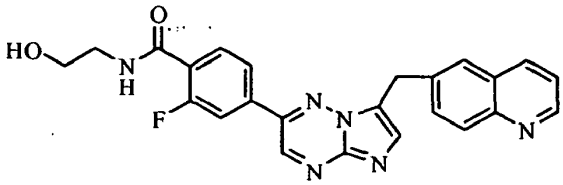
Cloroformiato de metilo (4,0 µl, 0,051 mmol) se añadió a una solución de 6-[2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) imidazo[1,2-b][1,2, 4]triazin-7-il]metilquinolina(7,0 mg, 0,017 mmol) y trietilamina (9,5 µl, 0,068 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y después se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ejemplo 142: 2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



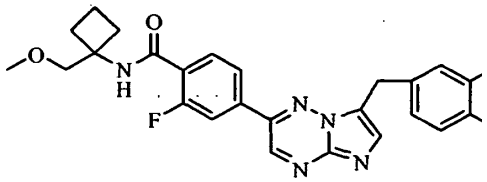
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 483,4.

Ejemplo 143: 2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzamida



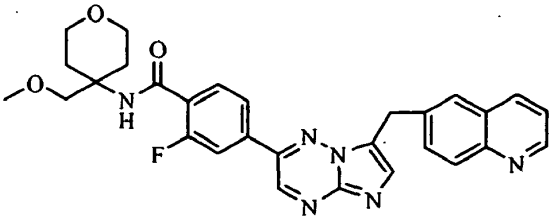
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M + H) = 443,2.

Ejemplo 144: 2-fluoro-N-[1-(metoximetil)ciclobutil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



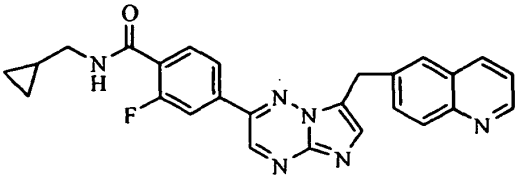
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,2.

Ejemplo 145: 2-Fluoro-N-[4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



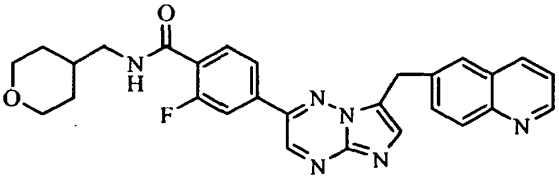
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 527,4.

Ejemplo 146: N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



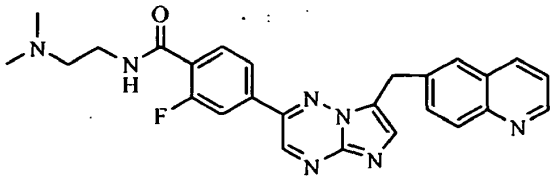
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 453,2.

Ejemplo 147: 2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil) benzamida



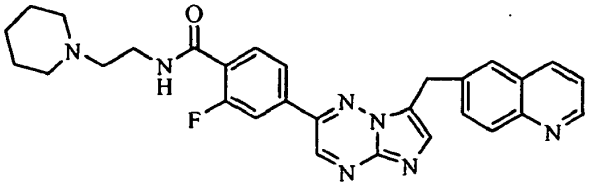
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,4.

Ejemplo 148: N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



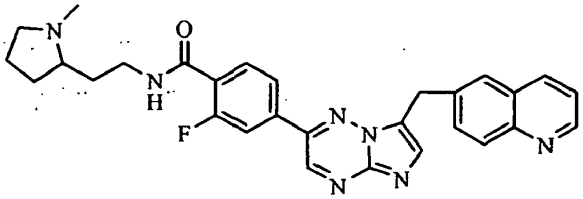
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 470,4.

Ejemplo 149: 2-fluoro-N-(2-piperidin-1-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



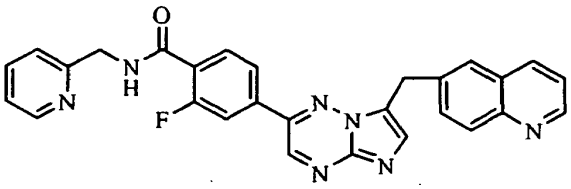
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123 .LCMS: (M+H) = 510,2.

Ejemplo 150: 2-fluoro-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



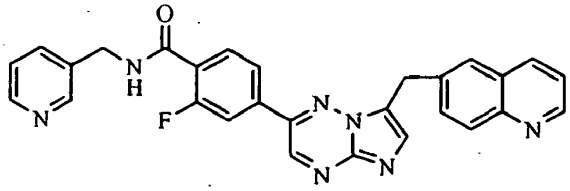
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 510,4.

Ejemplo 151: 2-fluoro-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



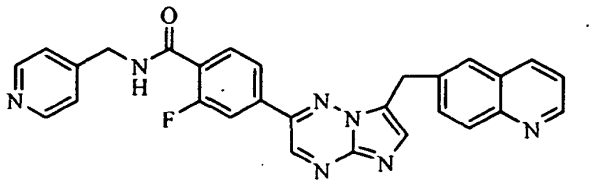
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ejemplo 152: 2-fluoro-N-(piridin-3-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



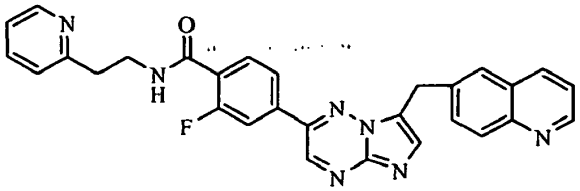
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ejemplo 153: 2-fluoro-N-(piridin-4-ilmetil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



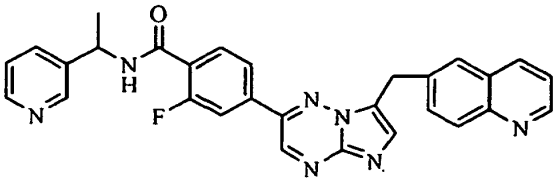
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ejemplo 154: 2-fluoro-N-(2-piridin-2-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



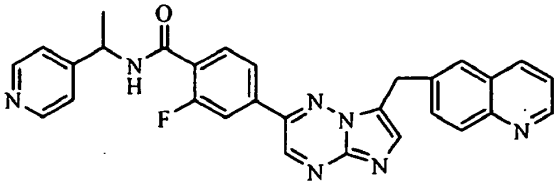
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 504,1.

Ejemplo 155: 2-fluoro-N-(1-piridin-3-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



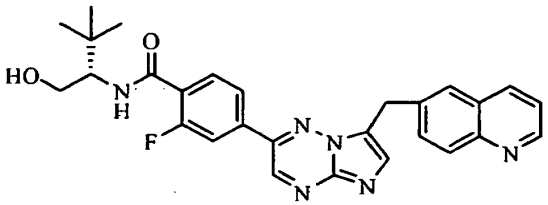
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 504,3.

Ejemplo 156: 2-fluoro-N-(1-piridin-4-iletil)-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida



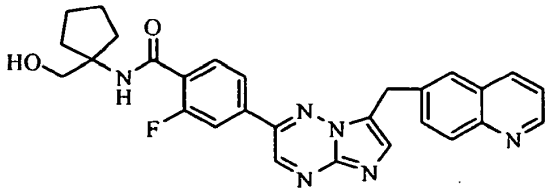
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 504,3.

Ejemplo 157: 2-fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



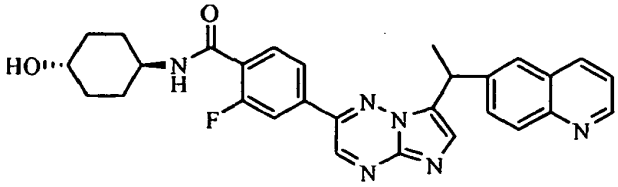
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 499,3.

Ejemplo 158: 2-Fluoro-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-benzamida



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 497,2.

Ejemplo 159: 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Paso 1. 6-1-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]etilquinolina

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (100,0 mg, 0,3716 mmol, preparado como se describe para el Ejemplo 7, Pasos 1-5) y 2-cloro-3-quinolin-6-ilbutanal (0,10 g, 0,44 mmol, preparado como se describe para el Ejemplo 122, Pasos 1-4) en alcohol isopropílico (3 ml) se calentó a 110 ºC durante 48 h. La mezcla se ajustó a pH 9 por adición de trietilamina. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH en cloruro de metileno (0-8%) para proporcionar el producto deseado (0,10 g, 60%). LCMS: (M+H) = 448/450,0.

Paso 2. 2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo

Una mezcla de 6-1-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]etilquinolina (0,100 g, 0,223 mmol), trihidrato de hexacianoferrato(II) de potasio (30 mg, 0,06 mmol), carbonato de sodio (0,047 g, 0,45 mmol) y acetato de paladio (2 mg, 0,01 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,2 ml) se agitó a 120 ºC durante 2 h. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH en cloruro de metileno (0-10%) para proporcionar el producto deseado (0,10 g, 60%). LCMS: (M+H) = 395,0.

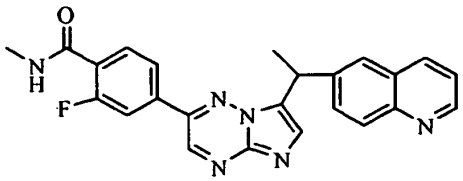
Paso 3. 2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico

2-Fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzonitrilo (50,0 mg, 0,127 mmol) en HCl ácido clorhídrico conc. (0,6 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente (w/tolueno) para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 414,0.

Paso 4. 2-Fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida

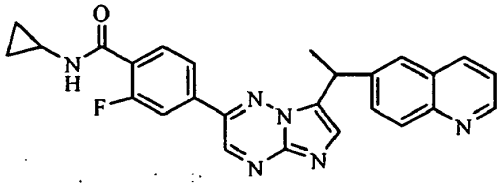
N,N-diisopropiletilamina (6,4 µl, 0,037 mmol) se añadió a la mezcla de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico (5,1 mg, 0,012 mmol), trans-4-hidrocloruro de aminociclohexanol (3,7 mg, 0,024 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (8,1 mg, 0,018 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 4 h, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 511,0.

Ejemplo 160: 2-fluoro-N-metil-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



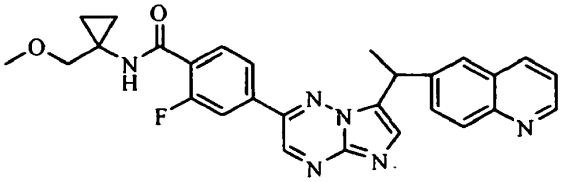
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 159. LCMS: (M+H) = 427,1.

Ejemplo 161: N-ciclopropil-2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



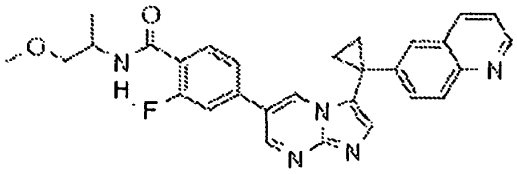
Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 2-fluoro-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 159. LCMS: (M+H) = 453,0.

Ejemplo 162: 2-Fluoro-N-[1-(metoximetil)ciclopropil]-4-[7-(1-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA partiendo de 2-fluoro-4-[7-(l-quinolin-6-iletil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 159. LCMS: (M + H) = 497,0.

Ejemplo 163: 2-fluoro-N-(2-metoxi-1-metiletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ácido fluorobenzoico

Una solución de carbonato de sodio (1,4 g, 0,014 mol) en agua (8 ml) se añadió a una mezcla de 4-bromo-2-ácido fluorobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,5 g, 6,8 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3 g, 0,2 mmol) en tolueno (16 ml) y etanol (8 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con éter (3 x 10 ml) para eliminar impurezas. La capa acuosa se ajustó con 1N HCl a pH 7,0, y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 234,1.

Paso 2. 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico

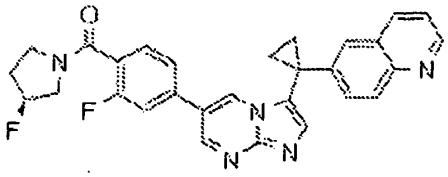
Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ácido fluorobenzoico (0,20 g, 0,86 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,21 g, 0,86 mol) en etanol (8 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 425,0.

Paso 3: 2-fluoro-N-(2-metoxi-1-metiletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

Una mezcla de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico (19 mg, 0,045 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (8 mg, 0,090 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (40 mg, 0,090 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (31 µl, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 496,1

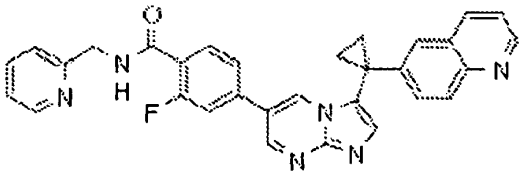
Ejemplo 164: 6-{1-[6-(3-Fluoro-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-

il]ciclopropil}quinolina



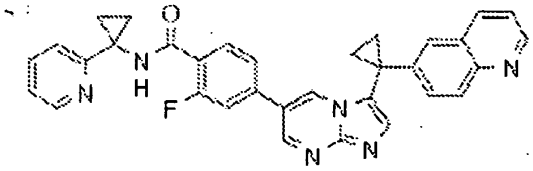
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 496,1.

Ejemplo 165: 2-Fluoro-N-(piridin-2-ilmetil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



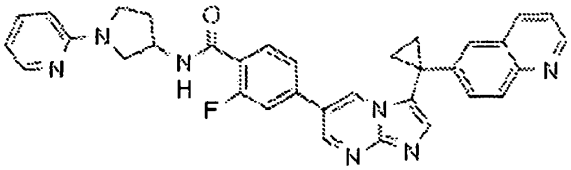
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 515,1.

Ejemplo 166: 2-fluoro-N-(1-piridin-2-ilciclopropil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



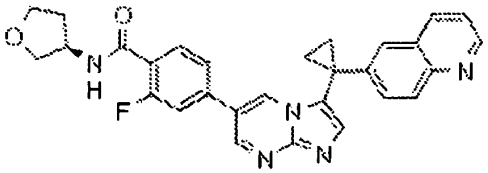
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ejemplo 167: 2-Fluoro-N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 570,2.

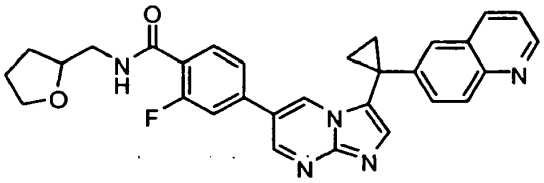
Ejemplo 168: 2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]

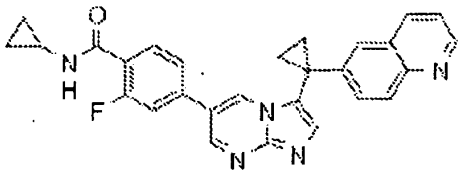
benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 494,2.

Ejemplo 169: 2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) benzamida



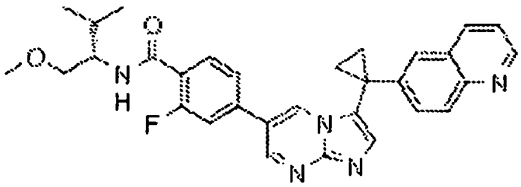
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 508,2.

Ejemplo 170: N-ciclopropil-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



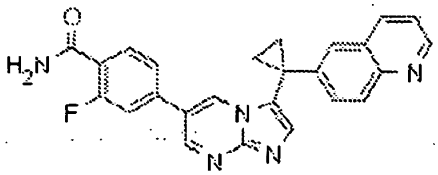
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-alpirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 464,1.

Ejemplo 171: 2-Fluoro-N-[(1S)-1-(metoximetil)-2-metilpropil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



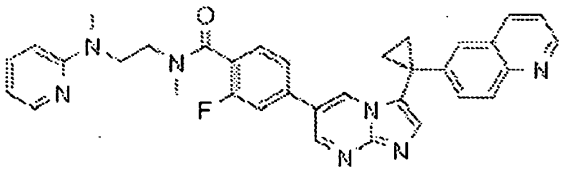
Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 524,1.

Ejemplo 172: 2-Fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 424,0.

Ejemplo 173: 2-Fluoro-N-metil-N-2-[metil(piridin-2-il)amino]etil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



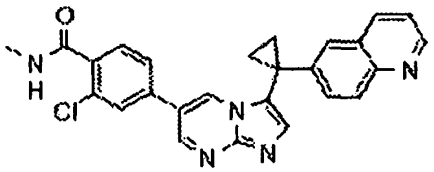
Paso 1. N,N'-dimetil-N-piridin-2-iletano-1,2-diamina

Una mezcla de 2-fluoropiridina (0,485 g, 5 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (1,32 g, 15 mmol) y carbonato de sodio (1,59 g, 15 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se co-evaporó con 1,4-dioxano (×2), y después se secó para dar el producto deseado (810 mg, 98%).

Paso 2. 2-Fluoro-N-metil-N-2-[metil(piridin-2-il)amino]etil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 472,3.

Ejemplo 174: 2-Cloro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-clorobenzoato de metilo

Una solución de carbonato de potasio (0,39 g, 2,8 mmol) en agua (3 ml) se añadió a una mezcla de 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (0,49 g, 2,0 mmol), 5-(4,4,5,5 -tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,31 g, 1,4 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,07 mmol) en tolueno (5,3 ml) y etanol (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de metanol y éter. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con éter para dar el producto deseado (0,22 g, 59%). LCMS: (M+H) = 264,0/266,0.

Paso 2. 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-clorobenzoato de metilo (0,22 g, 0,83 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,20 g, 0,83 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto bruto que se usó directamente en siguiente etapa. LCMS: (M+H) = 455,1/457,1.

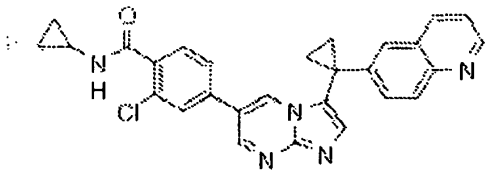
Paso 3. 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico

Una mezcla de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoato de metilo (180,4 mg, 0,41 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (34 mg, 0,82 mol) en metanol (0,99 ml) y agua (0,33 ml) se agitó a 40 ºC durante aproximadamente 3 h. La mezcla se ajustó a pH 5 mediante la adición de 4N HCl en 1,4-dioxano. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se secó para dar un producto bruto que estaba contaminado con LiCl y se usó directamente en siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 441,0/443,0.

Paso 4. 2-cloro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

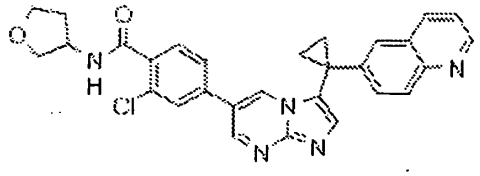
N,N-diisopropiletilamina (14 µl, 0,081 mmol) se añadió a una mezcla de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico (0,027 mmol), metilamina (2M en THF, 0,2 ml, 0,4 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (14 mg, 0,032 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, y después se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 454,1/456,0.

Ejemplo 175: 2-Cloro-N-ciclopropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



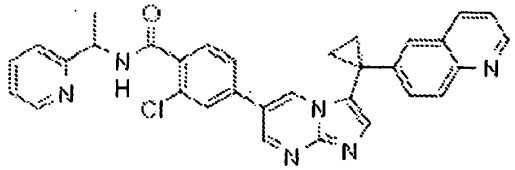
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Ejemplo 176: 2-Cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida



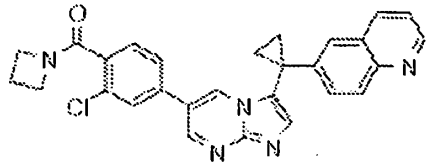
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 510,0/512,1.

Ejemplo 177: 2-Cloro-N-(1-piridin-2-iletil)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



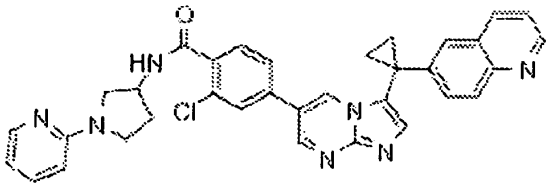
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 545,1/547,1.

Ejemplo 178: 6 -(1-{6-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il}ciclopropil)quinolina



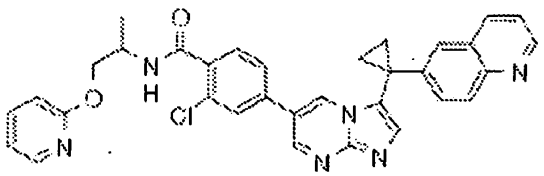
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Ejemplo 179: 2-Cloro-N-(1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



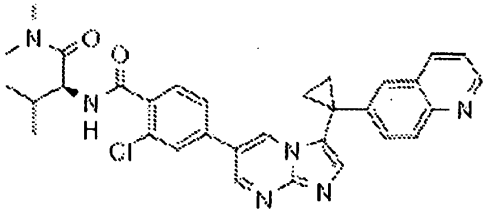
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 586,0/588,1.

Ejemplo 180: 2-Cloro-N-[1-metil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



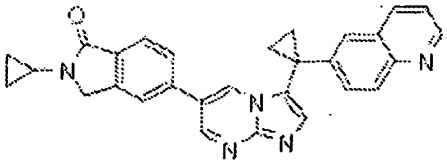
Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 575,1/577,1.

Ejemplo 181: 2-Cloro-N-(1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilpropil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 174. LCMS: (M+H) = 567,1/569,1.

Ejemplo 182: 2-ciclopropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



Paso 1. 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,7 g, 0,003 mol), N-bromosuccinimida (0,65 g, 0,0037 mol) y peróxido de benzoilo (0,038 g, 0,00016 mol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, y se filtró a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano seguido de éter dietílico. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 30% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,86 g, 90%).

Paso 2. 5-bromo-2-ciclopropilisoindolin-1-ona

Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil) benzoato de metilo (0,13 g, 0,42 mmol), ciclopropilamina (0,034 ml, 0,49 mmol) y carbonato de potasio (0,090 g, 0,65 mmol) en etanol (0,9 ml) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 30% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,10 g, 94%). LCMS: (M+H) = 252,0/254,0.

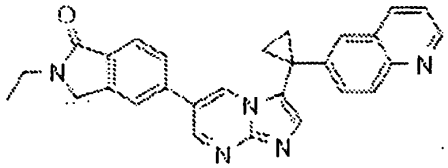
Paso 3. 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ciclopropilisoindolin-1-ona

Una solución de carbonato potásico (0,10 g, 0,75 mmol) en agua (0,7 ml) se añadió a una mezcla de 5-bromo-2-ciclopropilisoindolin-1-ona (0,095 g, 0,38 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,56 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,02 g, 0,02 mmol) en tolueno (1,4 mL) y etanol (0,7 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato Na_2SO_4 anhhídrico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 10% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado (0,046 g, 46%). LCMS: (M+H) = 267,1.

Paso 4. 2-ciclopropil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona

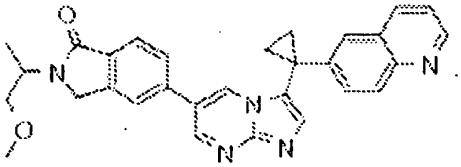
Una mezcla de 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-ciclopropilisoindolin-1-ona (20 mg, 0,075 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (18 mg, 0,075 mmol) en alcohol isopropílico (0,5 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 458,1.

Ejemplo 183: 2-Etil-5-[3- (1-quinolin-6-ylcyclopropyl) imidazo [1,2-a] pirimidin-6-il] isoindolin-1-ona



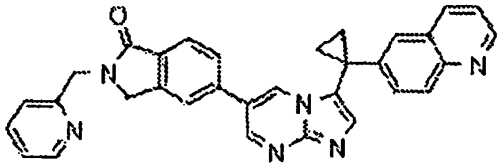
Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 182. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ejemplo 184: 2-(2-Metoxi-1-metiletil)-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



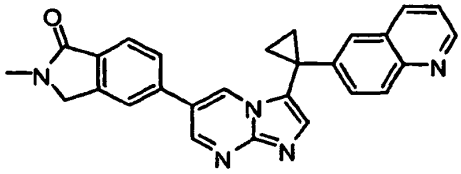
Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 182. LCMS: (M+H) = 490,2.

Ejemplo 185: 2-(piridin-2-ilmetil)-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



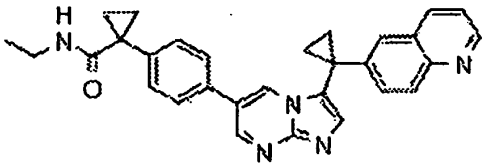
Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 182. LCMS: (M+H) = 509,1.

Ejemplo 186: 2-Metil-5-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]isoindolin-1-ona



Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo usando procedimientos análogos a los de los Ejemplo 182. LCMS: (M+H) = 432,1.

Ejemplo 187: N-Etil-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



Paso 1. 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]ácido ciclopropanocarboxílico

Una solución de carbonato de sodio (0,56 g, 0,0052 mol) en agua (5,0 ml) se añadió a una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato terc-butílico (0,78 g, 0,0026 mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)

pirimidin-2-amina (0,87 g, 0,0039 mol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,0001 mol) en tolueno (10 ml) y etanol (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 min, se inactivó con agua (5 ml), y se lavó con éter (3 x 10 ml). El precipitado en la capa acuosa se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el producto deseado (0,40 g, 60%). LCMS: (M+H) = 256,1.

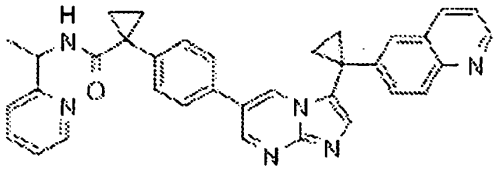
Paso 2. 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ácido ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-[4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil]ácido ciclopropanocarboxílico (0,22 g, 0,86 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,21 g, 0,86 mmol) en etanol (8 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (0,12 g, 31%). LCMS: (M+H) = 447,1.

Paso 3. N-etil-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida

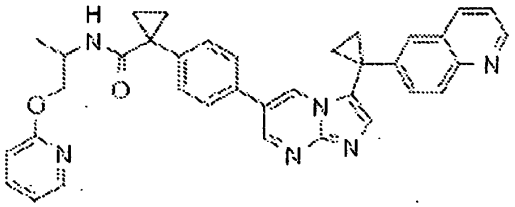
Una mezcla de 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ácido ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,045 mmol), etilamina (2,4 mg, 0,054 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (24 mg, 0,054 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23 µl, 0,13 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 474,1.

Ejemplo 188: N-(1-Piridin-2-iletil)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil} ciclopropanecarboxamida



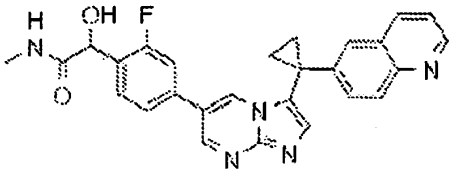
Este compuesto se preparó a partir de 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil} ciclopropanocarboxílico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 187. LCMS: (M + H) = 551,2.

Ejemplo 189: N-[1-Metil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó a partir de 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}ácido ciclopropanocarboxílico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 187. LCMS: (M+H) = 581,2.

Ejemplo 190: 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-2-hidroxi-N-metilacetamida



Paso 1. 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-metilacetamida

N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 0,001 mol) se añadió a una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi) acético (0,1 g, 0,4 mmol), metilamina (2M en THF, 0,24 ml, 0,48 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (0,21 g, 0,00048 mol) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con

10% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M + H) = 261,9/263,9.

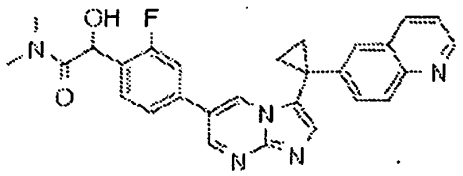
Paso 2. 2 - [4 - (2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-metilacetamida (0,4 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (0,11 g, 0,48 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,01 g, 0,01 mmol) y carbonato de potasio (0,16 g, 1,2 mmol) en tolueno (0,6 ml) y 1,4-dioxano-(0,6 ml) se calentó a 100 ºC durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se lavó con 10% de metanol en diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 10% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 277,0.

Paso 3. 2-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil-2-hidroxi-N-metilacetamida

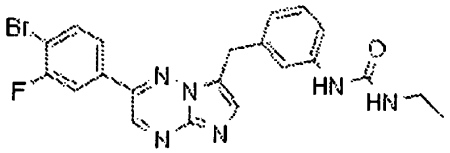
Una mezcla de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida (18 mg, 0,066 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (19 mg, mmol 0,079) en etanol (0,4 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 468,1.

Ejemplo 191: 2-{2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil}-2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida



Este compuesto se preparó a partir de (4-bromo-2-fluorofenil) (hidroxi) acético usando procedimientos análogos a los de los **Ejemplo 190.**LCMS: (M + H) = 482,1.

Ejemplo 192: N-(3-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-7-il]metilfenil)-N'-etilurea



Paso 1. -[3-(3-oxopropil)fenil]carbamato terc-butílico

Tris(dibenzilidencacetona)dipaladio (0,10 g, 0,00011 mol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,064 g, 0,00022 moles) se evacuó en un matraz y se rellenó con N_2 (3 veces). A continuación, se añadió 1,4-dioxano (7,0 ml) seguido de la adición consecutiva de (3-bromofenil)carbamato terc-butílico (2,00 g, 0,00735 mol), 2-propen-1-ol (0,854 g, 0,0147 mol), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,7 g, 0,0088 mol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche, se filtró, y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 40% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,5 g, 30%).

Paso 2. [3-(2-cloro-3-oxopropil)fenil]carbamato terc-butílico

N-clorosuccinimida (0,27 g, 0,0020 mol) se añadió a una mezcla de [3-(3-oxopropil)fenil]carbamato terc-butílico (0,50 g, 0,0020 mol) y D-prolina (0,05 g, 0,0004 mol) en metileno cloruro de (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 30% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,50 g, 88%). LCMS: (M+H) = 209,9/211,9.

Paso 3. (3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)carbamato terc-butilíco

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (19 mg, 0,070 mmol) y [3-(2-cloro-3-oxopropil) fenil]carbamato terc-butílico (20 mg, 0,070 mmol) en etanol (0,4 ml) se agitó durante la noche a 105 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 498,0/500,0.

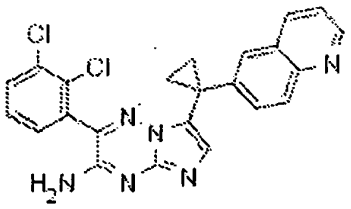
Paso 4. 3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilanilina

Una mezcla de (3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)carbamato terc-butílico (10 mg, 0,02 mmol) en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y cloruro de metileno (0,5 ml) se agitó durante la noche a TA. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado como sal TFA que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS: (M+H) = 397,9/399,9.

Paso 5. N-(3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilfenil)-N'-etilurea

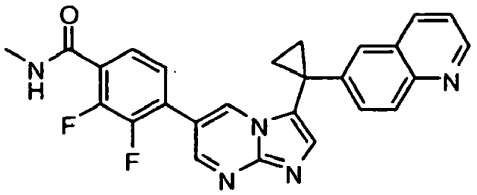
Isocianatoetano (1,3 µl, 0,019 mmol) se añadió a una mezcla de 3-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilanilina (5 mg, mmol 0,01) y trietilamina (7,0 µl, 0,050 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 30 min, se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (2 mg, 30%). LCMS: (M+H) = 469,0/470,8.

Ejemplo 193: 2-(2,3-diclorofenil)-7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-amina



Una mezcla de 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina (19 mg, 0,076 mmol) y cloro(1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (22 mg, 0,091 mmol) en etanol (0,50 ml) se agitó a 105 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (12 mg, 35%). LCMS: (M+H) = 447,3/449,2/451,2.

Ejemplo 194: 2,3-difluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. 1-[2-cloro-1-hidroxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona

A una mezcla enfriada (0 ºC) de (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (9,9 g, 47 mmol), D-prolina (1,1 g, 9,4 mmol) en cloroformo (200 ml) se añadió N-clorosuccinimida (6,26 g, 46,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El precipitado formado se filtró para dar el producto deseado. El filtrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en cloruro de metileno (10%) para dar cloro(1-quinolin-6-ylcyclopropyl)acetaldehído que estaba contaminado con pirrolidina-2,5-diona (13,0 g), y se convirtió automáticamente en el producto deseado después de unos días. El producto deseado total obtenido es de 16 g. LCMS: (M+H) = 345,0/347,0.

Paso 2. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-difluorobenzoico

Una mezcla de 4-(dihidroxiboril)-2,3-difluorobenzoico(0,47 g, 2,3 mmol),5-bromopirimidin-2-amina (0,44 g, 2,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g, 0,1 mmol) , y carbonato de potasio (0,96 g, 7,0 mmol) en tolueno (4,0 ml), etanol (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se lavó con éter para eliminar la impureza. La capa acuosa se ajustó a pH 6 con 1N HCl. El sólido se filtró, se lavó con agua y éter para dar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 252,9.

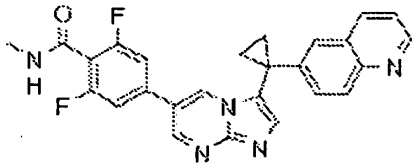
Paso 3.2,3-difluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico

Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,3-ácido difluorobenzoico (15 mg, 0,060 mmol) y 1-[2-cloro-1-hidroxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (20 mg, 0,058 mmol) en etanol (1,0 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (9 mg, 40%). LCMS: (M+H) = 443,0.

Paso 4. 2,3-difluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

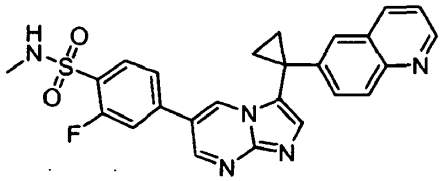
Una mezcla de 2,3-difluor-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico (9,0 mg, 0,020 mmol), metilamina (2M en THF, 0,02 ml, 0,041 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (11 mg, 0,024 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,061 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ejemplo 195: 6-difluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 4-(dihidroxiboril)-2,6-ácido difluorobenzoico utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 194. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ejemplo 196: 2-Fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]bencenosulfonamida



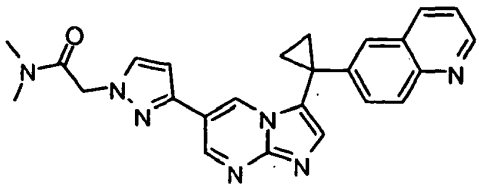
Paso 1. 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metilbencenosulfonamida

4-bromo-2-cloruro de fluorobencenosulfonil (100 mg, 0,36 mmol) se añadió a una mezcla de metilamina (2 M en THF, 0,275 ml, 0,55 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml). La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (1,0 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio bruto en agua. Una mezcla del compuesto intermedio en agua, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina(81 mg, 0,36 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,02 mmol), carbonato de potasio (150 mg, 1,1 mmol) en tolueno (2,0 ml) y etanol (1,0 ml) se calentó a 110 ºC durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadió éter a la mezcla y el sólido se filtró, se lavó con agua y éter para dar el producto deseado (0,086 g, 83%). LCMS: (M+H) = 282,9.

Paso 2. 2-fluoro-N-metil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo(1,2-a]pirimidin-6-il]bencenosulfonamida

Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida (20 mg, 0,07 mmol) y 1-[2-cloro-1-hidroxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (24 mg, 0,07 mmol) en etanol (0,4 ml) se agitó durante la noche a 105 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 474,0.

Ejemplo 197: N,N-Dimetil-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida



Paso 1. terc-butil-[3 - (2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il] acetato de metilo

A una solución de I H-pirazol-5-ácido ilborónico (0,2 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1,1-bromoacetato de dimetiletil (0,38 g, 2 mmol) y carbonato de potasio (0,74 g, 0,0054 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromopirimidin-2-amina (0,40 g, 2,3 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 2 h. Después de

enfriar a TA, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 276,0.

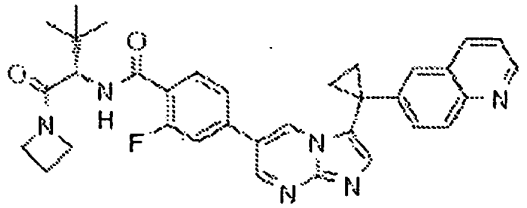
Paso 2. 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-ilacetato terc-butílico

Una mezcla de [3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il]acetato terc-butílico (16 mg, 0,058 mmol) y 1-[2-cloro-1-hidroxi-2-(1-quinolin-6-ilciclopropil)etil]pirrolidina-2,5-diona (20 mg, 0,058 mmol) en etanol (0,3 ml) se agitó durante la noche a 105 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (10 mg, 37%). LCMS: (M+H) = 467,0.

Paso 3. N.N-dimetil-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida

Una mezcla de 3-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-ilacetato terc-butílico (10 mg, 0,02 mmol) en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y cloruro de metileno (0,5 ml) se agitó durante la noche a TA. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo [LCMS: (M+H) = 411,0] se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se trató con dimetilamina (2 M en THF, 0,016 ml, 0,032 mmol), benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (11 mg, 0,026 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, y después se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 438,1.

Ejemplo 198: N-[(1S)-1-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. (2S)-2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3.3-dimetilbutanoato terc-butílico

Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 163. LCMS: (M+H) = 594,2.

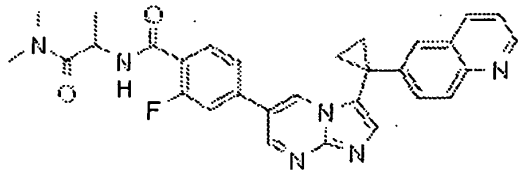
Paso 2. (2S)-2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-ácido dimetilbutanoico

Una mezcla de (2S)-2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-dimetilbutanoato terc-butílico (60 mg, 0,1 mmol) en 2,0 ml de 4N HCl en 1,4-dioxano se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado en forma de sal HCl. LCMS: (M+H) = 538,1.

Paso 3. N-[(1S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2,fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

N,N-diisopropiletilamina (14 µl, 0,084 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)-3,3-ácido dimetilbutanoico (15 mg, 0,028 mmol), clorhidrato de azetidina (3,9 mg 0,042 mmol), y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (18 mg, 0,042 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar a TA durante la noche, la mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 577,2.

Ejemplo 199: N-[2-(dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-2-fluoro-4-]3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



Paso 1. metil 2-[(4-bromo-2:fluorobenzoil)amino]propanoato

N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 0,011 mol) se añadió a una mezcla 2-aminopropanoato hidrocloruro de metilo (0,64 g, 0,0046 mol), 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (2,12 g, 0,00479 mol) en N, N-dimetilformamida (10,0 ml, 0,129 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 60% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,33 g, 96%). LCMS: (M+H) = 303,9/305,9.

Paso 2. 2 - {[4 - (2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoil] amino} propanoico

Una solución de carbonato de potasio (0,35 g, 2,5 mmol) en agua (2 ml) se añadió a una mezcla de 2-[(4-bromo-2-fluorobenzoil)amino]propanoato de metilo (0,5 g, 1,6 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidin-2-amina (0,28 g, 1,3 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,07 g, 0,06 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 10 ml) para eliminar impurezas. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con HCl acuoso y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado (0,40 g, 100%). LCMS: (M+H) = 305,0.

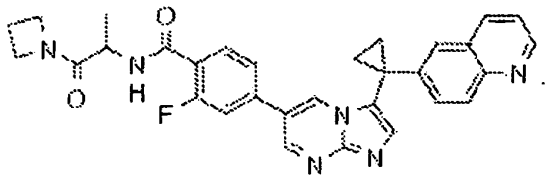
Paso 3. 2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico

Una mezcla de 2-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzoil]ácido aminopropanoico (0,20 g, 0,66 mmol) y cloro (1-quinolin-6-ilciclopropil)acetaldehído (0,19 g, 0,79 mmol) en etanol (4,0 ml) se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. LCMS: (M+H) = 496,1.

Paso 4. N-[2-(dimetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida

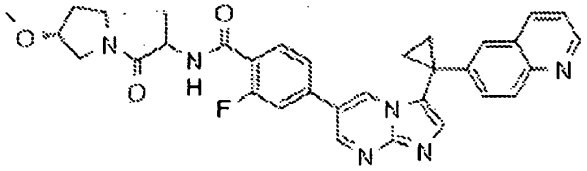
N,N-diisopropiletilamina (31 µl, 0,18 mmol) se añadió a una mezcla de 2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzoilamino)propanoico (29,7 mg, 0,06 mmol), dimetilamina (4,0 mg, 0,09 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (40 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y se purificó mediante RP-HPLC (pH 10) para proporcionar el producto deseado. LCMS: (M+H) = 523,1.

Ejemplo 200: N-(2-Azetidin-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



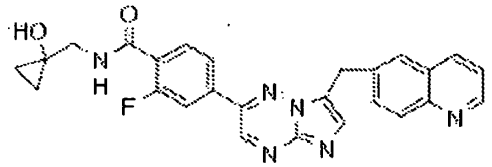
Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] benzoilamino)ácido propanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 199. LCMS: (M+H) = 535,1.

Ejemplo 201: 2-Fluoro-N-2-[(3R)-3-methoxipirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]benzamida



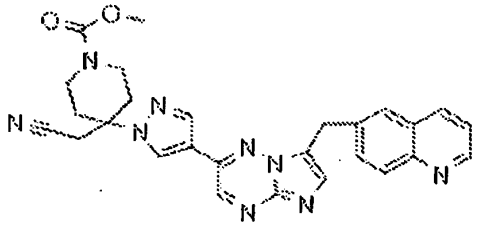
Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-fluoro-4-[3-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il] benzoilamino)ácido propanoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 199. LCMS: (M+H) = 579,2.

Ejemplo 202: 2-Fluoro-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-[7-(1-quinolin-6-ilciclopropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]ácido benzoico usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ejemplo 203: 4-(cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de metilo



Paso 1. 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato terc-butílico

A una solución de 1,0 M de terc-butóxido potásico en THF (26,3 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4,47 ml, 0,0276 mol) en THF (33,6 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 ºC de nuevo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato terc-butílico (5,0 g, 0,025 mol) en THF (6,72 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de ser enfriada con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-60%) para dar el producto deseado (5,4 g, 96,81%). LCMS: (M+Na) = 244,9, (M-56+H) = 167,0.

Paso 2. 4-(cianonretil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1.2.4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato terc-butílico

1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (68 µl, 0,46 mmol) se añadió a una mezcla de 6-[2-(1H-pirazol-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il]metilquinolina (50,0 mg, mmol 0,153) y 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato terc-butílico (0,068 g, 0,30 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc en CH_2Cl_2 (0-70%) para dar el producto deseado (30 mg, 35,7%). LCMS: (M+H) = 550,5.

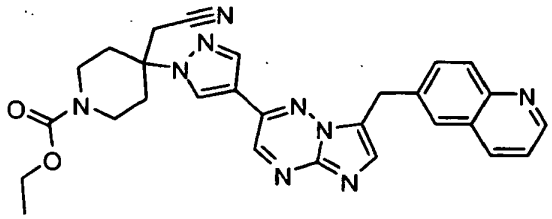
Paso 3. (4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de 4-(cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato terc-butílico (0,015 g, 0,000027 mol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado como sal TFA que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (M+H) = 450,5.

Paso 4. 4-(cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidine-1-carboxilato de metilo

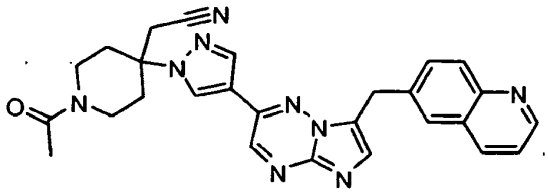
Cloroformiato de metilo (2,6 µl, 0,033 mmol) se añadió a una solución de (4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrilo (5,0 mg, 0,011 mmol) y trietilamina (6,2 µl, 0,044 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y después se purificó mediante RP-HPLC (pH = 2) para dar el producto deseado como sal TFA. LCMS: (M+H) = 508,5.

Ejemplo 204: 4-(cianometil)-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de etilo



Este compuesto se preparó como sal TFA a partir de 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 203, Paso 4. LCMS: (M+H) = 522,4.

Ejemplo 205: (1-Acetil-4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-yl}piperidin-4-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó como una sal TFA a partir de 4-{4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-4-il)acetonitrilo usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 203, Paso 4. LCMS: (M+H) = 492,4.

Ejemplo A

Ensayos *In Vitro con* c-Met enzima quinasa

Los compuestos fueron seleccionados *in vitro* por su capacidad para inhibir la actividad de la quinasa c-Met. El los valores IC_{50} de los compuestos para la inhibición de la quinasa c-Met se determinaron como se describe en los estudios con algunas modificaciones (Wang, X. et al, Mol. Cancer Ther. 2003, 2 (11) :1085-1092; Calic, M. et al., Croatica chemical ACTA. 2005, 78 (3) :367-374). Se utilizó para el ensayo, brevemente, la proteína de fusión de dominio catalítico c-Met marcada con histidina (Invitrogen, #PV3143) las mediciones IC_{50} se basaron en el grado de fosforilación de poli Glu-Tyr (Sigma-Aldrich, #P0275) que se recubrió (0,01 mg/por pocillo) en microplacas de 96 pocillos (R & D Systems, #DY990). La reacción se llevó a cabo en una solución de 50 µl que contiene 50 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM $MnCl_2$, 10 mM $MgCl_2$, 0,5 mM DTT, 100 µM Na_3VO_4, 5 µM ATP (Cell Signaling Technology, # 9804) y diluciones seriadas de los compuestos individuales. La reacción se prolongó durante 25 minutos a 30 °C. Después de que la reacción se completara, los contenidos de las placas se descartaron. Las placas se lavaron entonces con TBS-T (250 µl/pocillo, 5x) y después se bloquearon con TBS-T que contiene 1% de BSA durante 2 horas. Los contenidos de las placas se descartaron, y 100 µl (por pocillo) de anticuerpo de anti-fosfo-tirosina marcado con peroxidasa (Sigma, #5964) diluido (1:60.000) en 1% BSA que contiene TBS-T a continuación se añadieron y se incubaron durante 1 hora. Las placas se lavaron con TBS-T (250 µl/pocillo, 5x) y seguido de la reacción de color usando 100 l (1:1 mezcla) de H_2O_2y tetrametilbenzidina (R & D Systems, # DY999). La reacción se detuvo en minutos con 100 µl de 2 NH_2SO_4. La densidad óptica se midió inmediatamente usando un lector de microplacas a 450 nm con corrección de longitud de onda a 540 nm. Los valores IC_{50} se calcularon con el software GraphPad Prism. El intervalo lineal (es decir, el período de tiempo durante el cual la tasa se mantuvo equivalente a la tasa inicial) se determinó para la quinasa y las determinaciones IC_{50} se realizaron dentro de este rango.

Wang, X., et al. Los inhibidores potentes y selectivos de la Met [factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión (HGF/SF) receptor] bloque de tirosina quinasa HGF/SF crecimiento e invasión de células de tumor inducido. Mol. Cancer Ther. 2003, 2 (11) :1085-1092.

Calic, M., et al. Los flavonoides como inhibidores de quinasas Lck y Fyn. Croatica Chemica ACTA. 2005, 78 (3) :367-374.

Los datos IC_{50} para ciertos compuestos descritos en este documento, incluyendo el compuesto de la invención se proporcionan a continuación.

Ejemplo	h-Met IC_{50} (nM)
1	<500
2	<500
3	<500
4	<500
5	<500
6	<500
7	<500
8	<500
9	<500
10	<500
11	<500
12	<500
13	<500
14	<500
15	<500
16	<3000
17	<500
18	<500
19	<500
20	<500
21	<500
22	<500
23	<500
24	<500

25	<500
26	<500
27	<500
28	<500
29	<500
30	<500
31	<500
32	<500
33	<500
34	<500
35	<500
36	<500
37	<500
38	<500
39	<500
40	<500
41	<500
42	<500
43	<500
44	<500
45	<500
46	<500
47	<500
48	<500
49	<500
50	<500

51	<500
52	<500
53	<500
54	<500
55	<500
56	<500
57	<500
58	<500
59	<500
60	<500
61	<500
62	<500
63	<500
64	<500
65	<500
66	<500
67	<500
68	<500
69	<500
70	<500
71	<500
72	<500
73	<500
74	<500
75	<500
76	<500

77	<500
78	<500
79	<500
80	<500
81	<2000
82	<500
83	<500
84	<500
85	<500
86	<500
87	<500
88	<500
89	<3000
90	<500
91	<500
92	<500
93	<500
94	<500
95	<500
96	<500
97	<500
98	<500
99	<500
100	<500
101	<500
102	<500
103	<500
104	<500
105	<500
106	<500
107	<500
108	<500
109	<500
110	<500
111	<500
112	<500
113	<500
114	<500
115	<500
116	<500
117	<500
118	<500
119	<500
120	<500
121	<500
122	<500
123	<500
124	<500
125	<500
126	<500
127	<500
128	<500

129	<500
130	<500
131	<500
132	<500
133	<500
134	<500
135	<500
136	<500
137	<500
138	<500
139	<500
140	<500
141	<500
142	<500
143	<500
144	<500
145	<500
146	<500
147	<500
148	<500
149	<500
150	<500
151	<500
152	<500
153	<500
154	<500
155	<500
156	<500
157	<500
158	<500
159	<500
160	<500
161	<500
162	<500
163	<500
164	<500
165	<500
166	<500
167	<500
168	<500
169	<500
170	<500
171	<500
172	<500
173	<500
174	<500
175	<500
176	<500
177	<500
178	<500
179	<500
180	<500

181	<500
182	<500
183	<500
184	<500
185	<500
186	<500
187	<500
188	<500
189	<500
190	<500
191	<500
192	<500
193	<500
194	<500
195	<500
196	<500
197	<500
198	<500
199	<500
200	<500
201	<500
202	<500
203	<500
204	<500
205	<500

Ejemplo B

Ensayos sobre proliferación/supervivencia de células

Las líneas celulares que representan diversos cánceres humanos (SNU-1 y SUN-5 gástrico, de pulmón A549 y NCI-H441, glioblastoma U-87, HT-29 de colon, 786-O de riñón, PC-3 de páncreas) se pueden obtener de American Type Culture Collection y mantenerse de manera rutinaria según el medio de cultivo y las condiciones recomendadas por la ATCC. La densidad celular óptima utilizada en el ensayo de proliferación/supervivencia puede estar predeterminada para las líneas celulares individuales. Los compuestos se seleccionan por su capacidad para

inhibir la proliferación/supervivencia de células, y se determinan los valores IC_{50}. A continuación se muestran los ejemplos de protocolos para ensayos de proliferación/supervivencia celular SNU-5 y SNU-1. Las células SNU-5 y SNU-1 se siembran en placas de 96 pocillos de cultivo de células a 4000 células/pocillo y 2000 células/pocillo, respectivamente, en los medios apropiados que contengan 2% de FBS y suplementados con diluciones en serie de los distintos compuestos en un volumen final de 100 µl/pocillo. Después de 72 horas de incubación, 24 µl de reactivo CellTiter 96 ® Aqueous One Solution (Promega, # G3581) se añadió a cada pocillo (concentración final = 333 mg / mL), y las placas se incubaron durante 2 horas más en una incubadora a 37 °C. La densidad óptica se mide en el rango lineal usando un lector de microplacas a 490 nm con corrección de longitud de onda a 650 nm. Los valores IC_{50} se calculan con el software GraphPad Prism. Para los ensayos de proliferación utilizando células A549, NCI-H441, U-87, HT-29, 786-0 y PC-3, se priva de alimento a las células durante 48 horas en condiciones de suero bajo (0.1-0.5% de FBS en los medios de cultivo apropiados), después se trató con diferentes concentraciones de compuestos durante 2 horas. Después de que las células se tratasen con HGF (50 ng/ml) (R&D, # 294-HGN) durante 24 horas, se añadió el reactivo CellTiter 96 ® Aqueous One Solution y las placas se incubaron durante 2 horas. Los resultados se registran con un lector de placas. Los compuestos que tienen un IC_{50} de 10 µM o menor, se consideran activos.

Ejemplo C

C-Met ensayos de fosforilación basados en células

El efecto inhibidor de los compuestos sobre la fosforilación de c-Met en líneas celulares relevantes (gástrico SNU-5, de pulmón A549 y NCI-H441, glioblastoma U-87, de colon HT-29, de riñón 786-O y líneas celulares de cáncer de páncreas PC-3 y línea celular HUVEC) se puede evaluar mediante el análisis de inmunotransferencia y ELISA basados en ensayos de fosforilación c-Met. Las células se cultivan en medios de cultivo apropiados y se tratan con diversas concentraciones de los compuestos individuales. Para SNU-5, HT-29, células 786-0, las células se cultivan en medios apropiados suplementado con FBS al 0,2% o 2% y se trataron con compuestos durante 3-4 horas. Enteros extractos de proteínas celulares se preparan utilizando reactivos y un protocolo (#FNN0011) obtenidos de Biosource International, con ligeras modificaciones. Brevemente, los extractos de proteínas se hacen por incubación en tampón de lisis con la proteasa y los inhibidores de la fosfatasa [50 mM HEPES (pH 7,5), 100 mM NaCl, 1,5 mM de $MgCl_2$, 10% de glicerol, 1% de Triton X-100, 1 mM ortovanadato sódico, 1 mm de fluoruro sódico, aprotinina (2 mg/ml), leupeptina (2 mg / ml), pepstatina A (2 mg / mL), y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mm)] a 4 °C. Los extractos de proteína se aclaran de restos celulares por centrifugación a 14.000 xg durante 20 minutos. Para las células A549, H441, U-87 y PC-3, las células permanecen privadas de suero (0,2% de FBS) durante al menos 24 horas, a continuación, se pretratan con diferentes concentraciones de compuestos durante 1 hora. Los extractos de células enteras se prepararon después de que las células se tratasen con HGF (50 ng / ml) durante 10 minutos.

El análisis de inmunotransferencia

Los anticuerpos relevantes se obtuvieron de fuentes comerciales: anticuerpos policlonales de conejo incluyen c-Met anti-humanos (Santa Cruz Biotechnology, # sc-161) y c-Met anti-fosforilado (Biosource International, pY1230/4/5 y pY1003). Para inmunotransferencia, 10-20 µg de extractos de proteínas de las condiciones de tratamiento individuales se resolvieron por electroforesis en 10% SDS-PAGE en gel, y se electrotransfirieron a una nitrocelulosa (o PVDF). La membrana se bloquea en PBS conteniendo un 3% de leche y un 0,1% de Tween-20 durante 1 hora, y después se incubaron con anticuerpos primarios anti-c-Met en solución de bloqueo durante 1 hora. Después de 3 lavados, la membrana se incuba con anticuerpos secundarios apropiadas de rábano-conjugado durante 1 hora. Después del lavado final, el blot se incuba con el reactivo de detección de quimioluminiscencia durante 5 minutos y se exponen a película de rayos X. Las imágenes se digitalizan, cuantifican y corrigen con el c-Met total, y se calculan los valores IC_{50}. Los compuestos que tienen un IC_{50} de 10 µM o menor, se consideran activos.

ELISA

Los extractos de proteínas de células se analizaron usando un kit humano fosfo-c-Met de ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R & D Systems, #DYC2480). Las cantidades óptimas de los extractos de proteínas están predeterminadas para líneas celulares individuales. En resumen, para el ensayo, las cantidades apropiadas de los extractos de proteínas se capturan con una anticuerpo de captura anti-humano c-Met durante 2 horas en una microplaca de 96 pocillos. Después de los lavados, se añade un anticuerpo de detección (anticuerpo de anti-fosfo-tirosina HRP-conjugado) y se incuba durante 2 horas. Después de lavados adicionales, 100 µl de solución de sustrato (1:1 mezcla de H_2O_2 y tetrametilbenzidina) se añade a cada pocillo y la reacción se detiene con 2 N H_2SO_4 en un plazo apropiado de tiempo durante el desarrollo del color. La densidad óptica se mide en el rango lineal usando un lector de microplacas a 450 nm con corrección de longitud de onda a 540 nm. Los valores IC_{50} se calculan con el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen un IC_{50} de 10 µM o menor, se consideran activos.

REIVINDICACIONES

1. El uso de 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de mama, o cáncer de riñón.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento del cáncer de pulmón.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento de cáncer de hígado.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento del cáncer gástrico.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento de glioblastoma.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento del cáncer de mama.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento del cáncer de riñón.