(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 759 240**

(51) Int. CI.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2015 PCT/US2015/024146**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15157093**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2015 E 15716690 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3129367**

(54) Título: **Compuestos de piridina 2,3-disustituidos como inhibidores de TGF-β**

(30) Prioridad:

08.04.2014 US 201461976880 P
01.07.2014 US 201462019577 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

(73) Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

SINGH, RAJINDER;
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
DING, PINGYU;
PAYAN, DONALD;
GELMAN, MARINA y
KINSELLA, TODD

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridina 2,3-disustituidos como inhibidores de TGF-β

Antecedentes de la descripción

Campo de la descripción

La presente descripción se refiere a compuestos farmacéuticamente activos que inhiben la señalización de un miembro de la superfamilia de citocinas TGF-β, tales como Nodal y Activina, la descripción también se refiere a politerapias para su uso en el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de un compuesto que inhibe un miembro de la superfamilia de citocinas TGF-β junto con otro tratamiento terapéutico del cáncer. Y la descripción también se refiere a métodos para determinar y medir la inhibición de un miembro de la superfamilia TGF-β mediante un compuesto descrito en la presente memoria. El compuesto se puede administrar a un sujeto que tiene cáncer junto con otro tratamiento terapéutico del cáncer.

Compendio de la técnica relacionada

El factor de crecimiento y diferenciación-8 (GDF-8, por sus siglas en inglés), conocido también como miostatina y TGF-β1 son miembros de la superfamilia de factores de crecimiento y transformación-beta (TGF-β, por sus siglas en inglés) de factores de crecimiento relacionados estructuralmente, los cuales poseen todos propiedades reguladoras del crecimiento y morfogenéticas fisiológicamente importantes (Kingsley et al. (1994) Genes Dev., 8: 133-46; Hoodless et al. (1998) Curr. Topics Microbiol. Immunol., 228: 235-72). Por ejemplo, la activación de la señalización de TGF-β1 y la expansión de la matriz extracelular contribuyen de manera temprana y persistente al desarrollo y la progresión de trastornos fibróticos, tales como los implicados en la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular. Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. El GDF-8 es un regulador negativo de la masa de músculo esquelético y existe un interés considerable en la identificación de factores que regulan su actividad biológica. Por ejemplo, el GDF-8 se expresa de manera elevada en el músculo esquelético en desarrollo y adulto. La mutación anuladora de GDF-8 en ratones transgénicos se caracteriza por una hipertrofia e hiperplasia marcadas del músculo esquelético (McPherron et al. (1997) Nature, 387: 83-90). Se evidencian aumentos similares en la masa de músculo esquelético en mutaciones de GDF-8 de origen natural en ganado (Ashmore et al. (1974) Growth, 38: 501 507; Swatland and Kieffer (1994) J. Anim. Sci., 38: 752-757; McPherron and Lee (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461; y Kambadur et al. (1997) Genome Res., 7: 910-915). Dado que GDF-8 se expresa en los músculos en desarrollo y adultos, no está claro si regula la masa muscular durante el desarrollo o en adultos. Por lo tanto, la pregunta de si GDF-8 regula o no la masa muscular en adultos es importante desde un punto de vista científico y terapéutico. Estudios recientes también mostraron que la atrofia muscular asociada con la infección por VIH en humanos se presenta conjuntamente con aumentos en la expresión de la proteína GDF-8 (Gonzalez-Cadavid et al. (1998) PNAS, 95: 14938-43). Además, el GDF-8 puede modular la producción de enzimas específica para el músculo (*p. ej.*, creatina cinasa) y modular la proliferación de células mioblásticas (WO 00/43781).

Varios trastornos en humanos y animales están asociados a la pérdida o alteración funcional del tejido muscular, incluida la distrofia muscular, la atrofia muscular, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, el síndrome de atrofia muscular, la sarcopenia y la caquexia. Hasta la fecha, existen muy pocos tratamientos confiables o eficaces para estos trastornos. Sin embargo, los síntomas terribles asociados a estos trastornos se pueden reducir sustancialmente al emplear tratamientos que aumentan la cantidad de tejido muscular en pacientes que padecen estos trastornos. Aunque no curan las afecciones, dichos tratamientos mejorarían significativamente la calidad de vida de estos pacientes y podrían mejorar algunos de los efectos de estas enfermedades. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de identificar nuevos tratamientos que puedan contribuir a un aumento general del tejido muscular en pacientes que padecen estos trastornos.

Además de sus propiedades reguladoras del crecimiento y morfogenéticas en el músculo esquelético, el GDF-8 también puede participar en varios otros procesos fisiológicos, incluida la homeostasis de la glucosa en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y trastornos del tejido adiposo, tales como la obesidad. Por ejemplo, el GDF-8 modula la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos (Kim et al. (2001) BBRC, 281: 902-906).

Existen también varias afecciones asociadas a la pérdida ósea, incluida la osteoporosis, especialmente en las mujeres ancianas y/o posmenopáusicas. Actualmente, los tratamientos disponibles para estas afecciones funcionan a través de la inhibición de la reabsorción ósea. Sería deseable un tratamiento alternativo o adicional para estos tratamientos que promueva la formación de hueso nuevo.

Al igual que TGF-β-1, 2 y 3, la proteína GDF-8 se sintetiza como una proteína precursora que consiste en un propéptido en el extremo amínico y un dominio maduro en el extremo carboxílico (McPherron and Lee, (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461). Antes de la escisión, la proteína GDF-8 precursora forma un homodímero. A continuación, el propéptido en el extremo amínico se escinde del dominio maduro. El propéptido escindido puede permanecer unido no covalentemente al dímero de dominio maduro e inactivar su actividad biológica (Miyazono et al. (1988) J. Biol. Chem., 263: 6407-6415; Wakefield et al. (1988) J. Biol. Chem., 263; 7646-7654; y Brown et al. (1990)

Growth Factors, 3: 35-43). Se cree que dos propéptidos de GDF-8 se unen al dímero maduro de GDF-8 (Thies et al. (2001) Growth Factors, 18: 251-259). Debido a esta propiedad de inactivación, el propéptido se conoce como el "péptido asociado a la latencia" (LAP, por sus siglas en inglés), y el complejo entre el dominio maduro y el propéptido se denomina comúnmente "complejo latente pequeño" (Gentry and Nash (1990) Biochemistry, 29: 6851-6857; Derynck et al. (1995) Nature, 316: 701-705; y Massague (1990) Ann. Rev. Cell Biol., 12: 597-641). También se conocen otras proteínas que se unen a GDF-8 o proteínas estructuralmente relacionadas y que inhiben su actividad biológica. Dichas proteínas inhibidoras incluyen folistatina, y posiblemente, proteínas relacionadas con folistatina (Gamer et al. (1999) Dev. Biol., 208: 222-232). Se cree que el dominio maduro está activo como un homodímero cuando se retira el propéptido.

El GDF-8 tiene una secuencia y función altamente conservadas entre especies. La secuencia de aminoácidos del GDF-8 murino y humano es idéntica, así como también el patrón de expresión del ARNm (McPherron et al. (1997) Nature 387: 83-90; Gonzalez-Cadavid et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 14938-14943). Esta conservación de la secuencia y función sugiere que es probable que la inhibición de GDF-8 en humanos tenga un efecto similar a la inhibición de GDF-8 en ratones.

El GDF-8 participa en la regulación de muchos procesos biológicos esenciales. Debido a su función clave en estos procesos, el GDF-8 puede ser una diana deseable para la intervención terapéutica.

Por ejemplo, la patente estadounidense núm. 7 320 789, muestra que anticuerpos para GDF-8 en modelos de ratón pueden aumentar la resistencia muscular (*p. ej.*, para tratar la sarcopenia), aumentar la masa y resistencia muscular en el músculo distrófico (*p. ej.*, para tratar la distrofia muscular de Duchenne), aumentar la masa ósea y la densidad ósea (*p. ej.*, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis), potenciar la consolidación ósea (*p. ej.*, para tratar una enfermedad degenerativa muscular u ósea establecida (*p. ej.*, reparación de una fractura y fusión espinal, prevenir el deterioro de la masa, microarquitectura y resistencia ósea asociadas a la deficiencia de estrógeno, aumentar la densidad ósea trabecular) y son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como la diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico (*p. ej.*, síndrome X), resistencia a la insulina inducida por traumatismo (*p. ej.*, quemaduras) y trastornos del tejido adiposo (*p. ej.*, obesidad).

En particular, se pueden usar agentes terapéuticos que inhiben la actividad de GDF-8 para tratar trastornos en humanos o animales en los cuales un aumento en el tejido muscular sería terapéuticamente beneficioso, particularmente, en trastornos musculares y del tejido adiposo, enfermedades degenerativas óseas, trastornos neuromusculares y diabetes, según se describió anteriormente.

Compendio de la descripción

En un aspecto, la presente descripción se refiere a los compuestos núms. 975 a 1099, según se definen en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, la invención comprende politerapias para el tratamiento del cáncer, que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria junto con un tratamiento terapéutico del cáncer. En algunas realizaciones de la invención, los compuestos descritos en la presente memoria se usan en combinación con tratamientos antiproliferativos para el cáncer habituales.

En otro aspecto, la descripción comprende someter a prueba y medir la capacidad de los compuestos para inhibir un miembro de la superfamilia TGF-β en una célula cancerosa que comprende poner en contacto la célula cancerosa con el compuesto y medir la inhibición de un miembro de la superfamilia TGF-β. El compuesto a continuación se puede administrar a un sujeto que tiene cáncer del tipo de la célula cancerosa junto con otro tratamiento terapéutico del cáncer.

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto (incluidas sales farmacéuticamente aceptables de este) descrito en la presente memoria, para su uso en la inhibición del crecimiento y/o proliferación de una célula cancerosa que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad eficaz del compuesto. En una realización de este aspecto, la célula cancerosa también se pone en contacto (simultáneamente o secuencialmente) con otro agente terapéutico (del cual se describen muchos ejemplos más adelante en la presente memoria). En dicha realización, la célula cancerosa se inhibe en mayor medida que al someter la célula solo a un compuesto descrito en la presente memoria o al otro agente terapéutico.

Descripción detallada de la descripción

Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de cinasa e/o inhibidores de la señalización de citocina. Las cinasas ilustrativas inhibidas por los compuestos descritos en la presente incluyen, sin limitación, ACVR1; ACVR1B (ALK-4); ACVR1C; ACVR2A; ACVR2B; ACVRL1; BMPR1A; BMPR1B; BMPR2; TGFBR1 (ALK-5), PI3K y MAP4K4 (HGK). Las citocinas ilustrativas, cuya señalización se inhibe mediante los presentes compuestos de fórmulas (I), incluyen, sin limitación, la superfamilia TGF-β, incluidas Activina, Nodal, TGF-β1 y GDF-8. En un aspecto, los presentes compuestos son selectivos para una o más cinasa y/o vía de señalización de citocina. Por

ejemplo, los compuestos ilustrativos inhiben la señalización de TGF-β1, la señalización de GDF-8 o ambas. En un aspecto, los presentes compuestos inhiben la señalización de GDF-8 preferencialmente con respecto a la señalización de TGF-β1, de modo que la señalización de GDF8 se inhibe al menos de manera aproximadamente 1,5 veces más potente o de manera aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 25 veces más potente. En una realización, ciertos compuestos inhiben la señalización de GDF8 de manera al menos aproximadamente 5 veces más potente, tal como de aproximadamente 8 veces a aproximadamente 50 veces, o al menos aproximadamente 10 veces más potente, tal como de aproximadamente 15 veces a aproximadamente 300 veces más potente.

Los compuestos ilustrativos inhiben MAP4K4 con un IC50 de menos de aproximadamente 500 nM. Dichos compuestos son particularmente útiles en trastornos musculares, tales como caquexia y sarcopenia dado que MAP4K4 actúa como supresor de la diferenciación del músculo esquelético. Ver, Wang M, Amano SU, Flach RJ, Chawla A, Aouadi M, Czech P. Molecular and cellular biology. 2013 Feb;33(4):678-87.

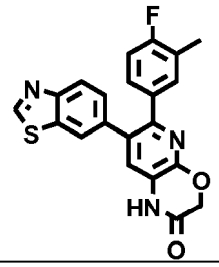
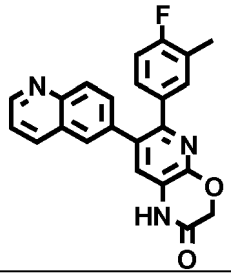
En particular, los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos, tales como hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización, artritis, osteoporosis, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica alterada, enfermedad de Alzheimer, ateroesclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, incluida fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, cáncer, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, reestenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

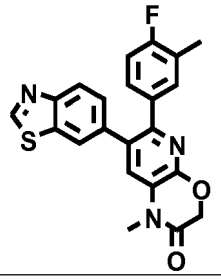
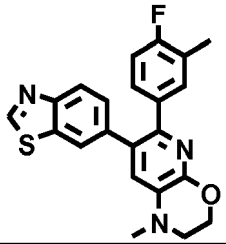
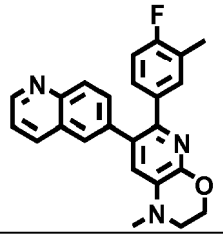
Las enfermedades proliferativas particulares que se pueden tratar con los presentes compuestos incluyen aquellas seleccionados de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor de vías respiratorias y digestivas altas, una hiperproliferación epidérmica, melanoma, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, leucemias y linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la vía de PI3K/PKB se activa de manera aberrante.

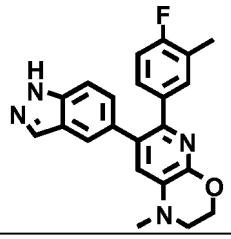
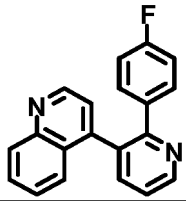
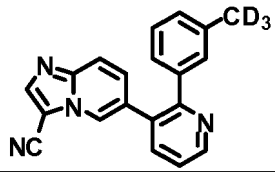
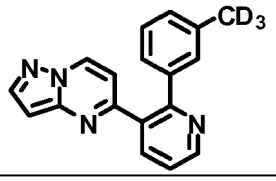
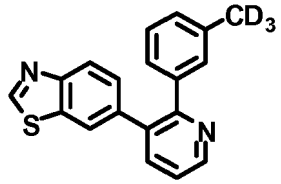
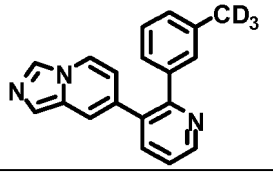
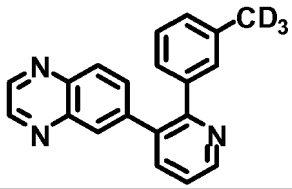
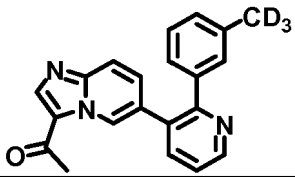
En otro aspecto, la descripción proporciona los compuestos descritos en la presente memoria para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por GDF-8. En una realización particular, la enfermedad es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama triple negativo, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, cáncer pancreático, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda T o LMA.

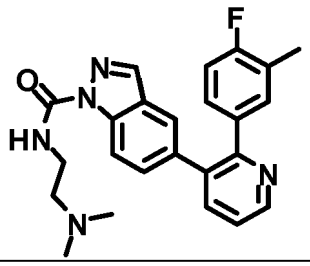
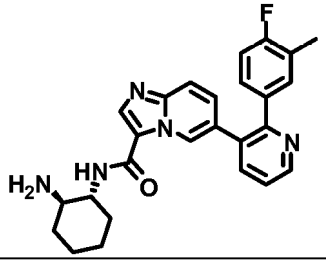
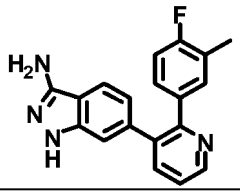
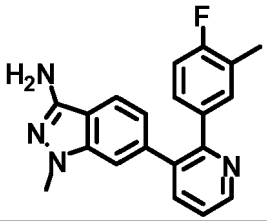
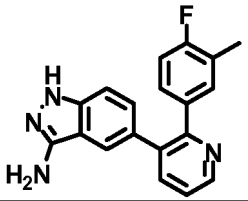
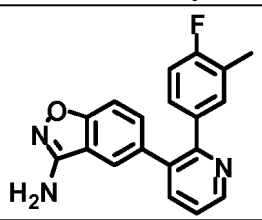
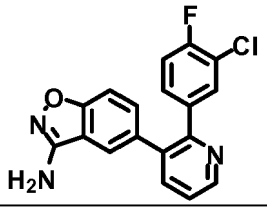
Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen compuestos etiquetados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F, etc. Por lo tanto, los compuestos descritos se pueden enriquecer con uno o más de estos isótopos con respecto a la abundancia natural de dicho isótopo. Como lo saben los expertos en la técnica, dichos compuestos enriquecidos isotópicamente son útiles para una variedad de fines. Por ejemplo, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan lugar a una estabilidad metabólica mayor. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{18}F puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). A modo de ejemplo, el deuterio (^{2}H) tiene una abundancia natural de aproximadamente 0,015 %. Por consiguiente, para aproximadamente cada 6500 átomos de hidrógeno de origen natural, hay un átomo de deuterio. En la presente memoria se contemplan específicamente compuestos enriquecidos con deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos que contienen deuterio de la descripción tienen deuterio en una o más posiciones (según sea el caso) en una abundancia mayor que 0,015 %.

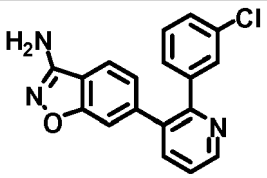
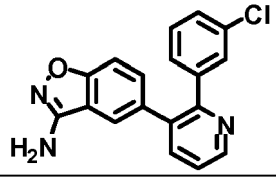
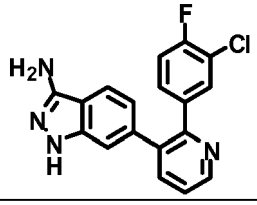
Se hace referencia a los siguientes compuestos de referencia (no reivindicados) de la Tabla 1 en la presente memoria:

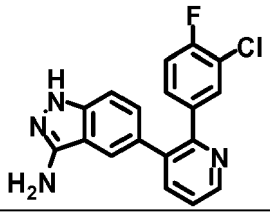
N.° de Comp.	Estructura	Sal
292		Original
293		Original

294		Original
295		Original
296		Original

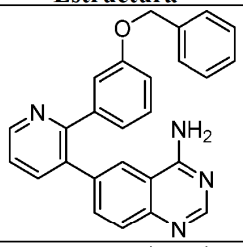
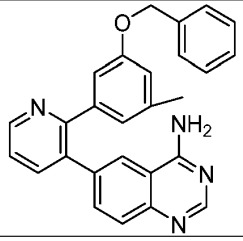
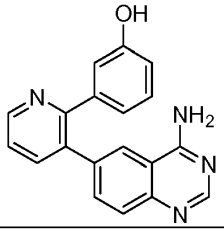
300		Original
514		Original
601		Original
602		Original
603		Original
604		Original
605		Original
606		Original

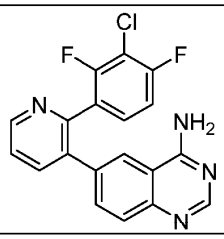
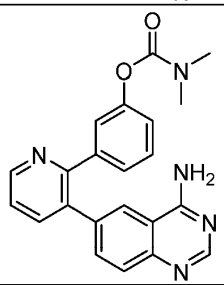
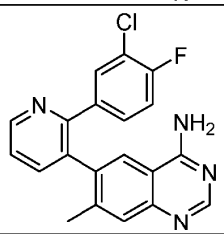
633		Original
679		Original
786		Original
787		Original
788		Original
795		Original
796		Original

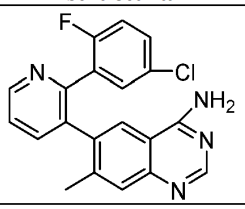
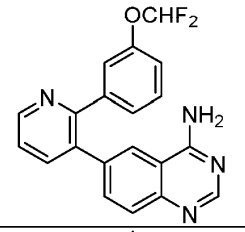
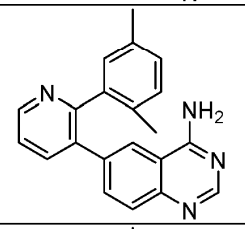
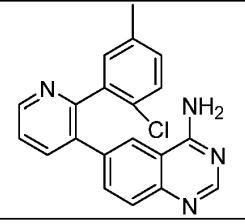
798		Original
799		Original
800		Original

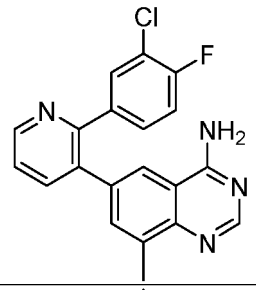
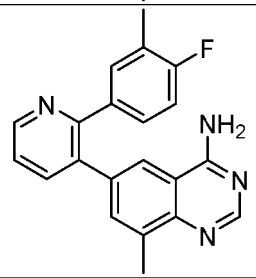
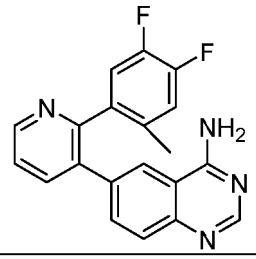
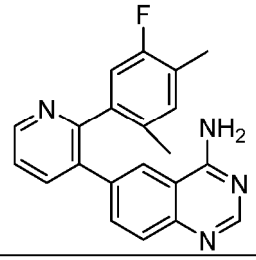
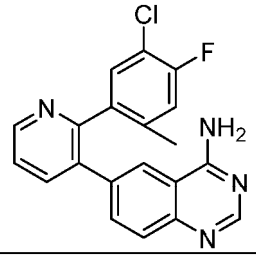
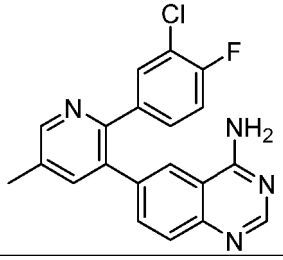
801		Original
Original = compuesto de base libre		

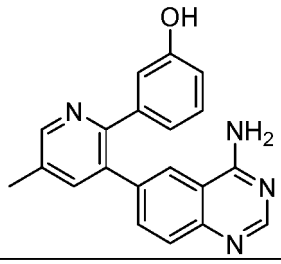
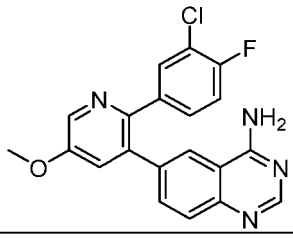
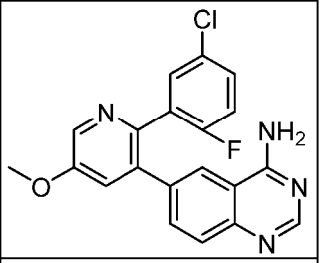
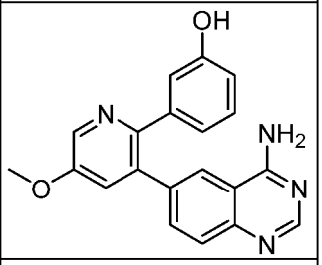
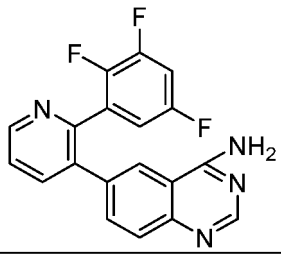
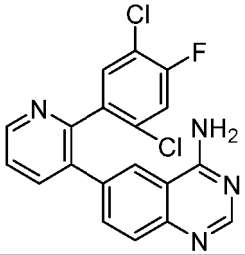
El compuesto de la invención puede ser uno de los compuestos en la siguiente tabla o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

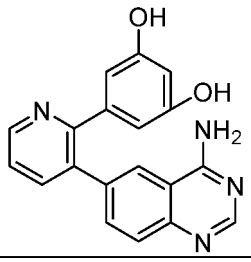
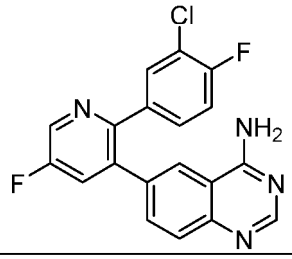
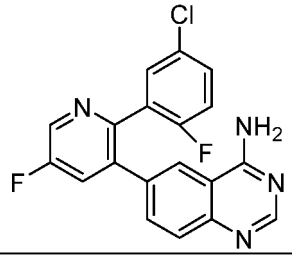
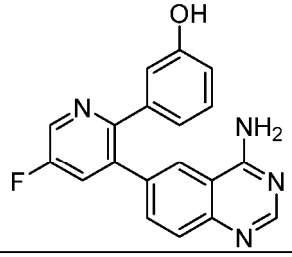
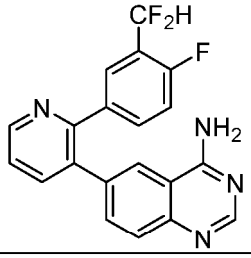
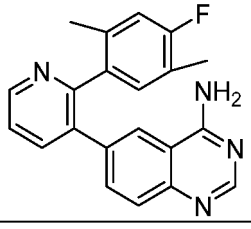
N.°	Estructura
975	
976	
977	

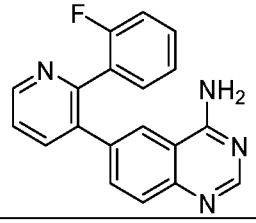
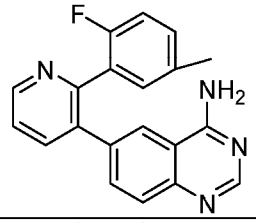
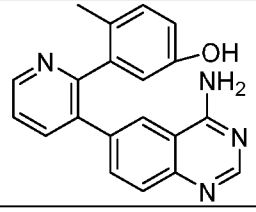
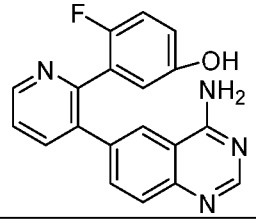
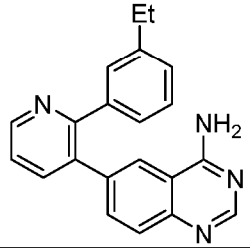
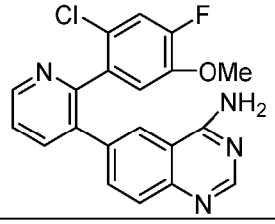
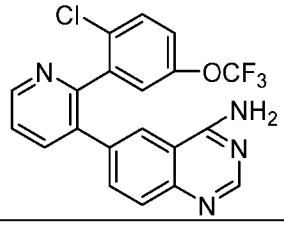
N.°	Estructura
978	
979	
980	

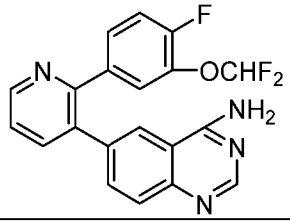
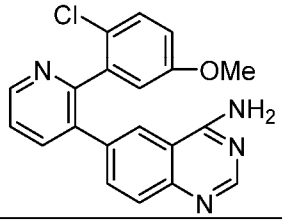
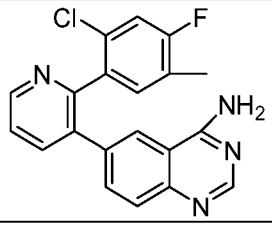
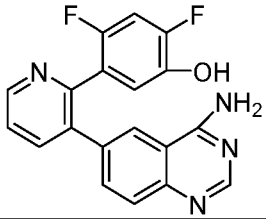
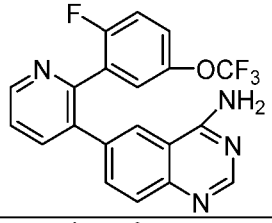
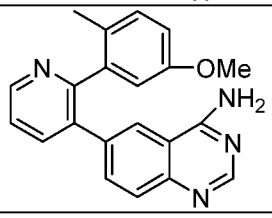
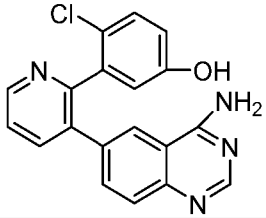
N.°	Estructura
981	
982	
983	
984	

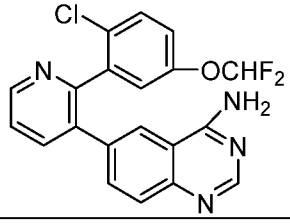
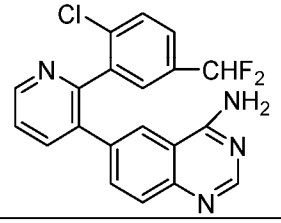
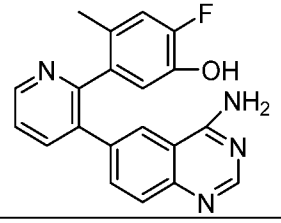
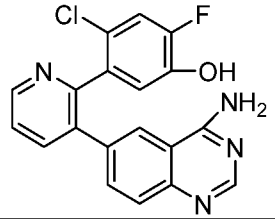
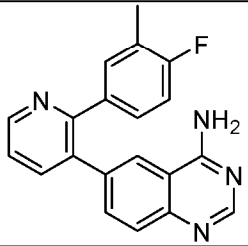
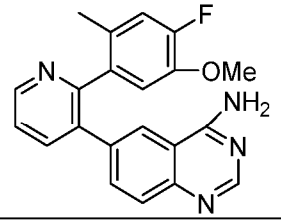
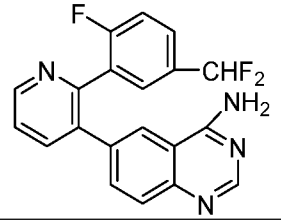
N.°	Estructura
985	
986	
987	
988	
989	
990	

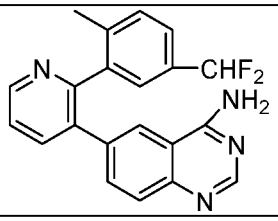
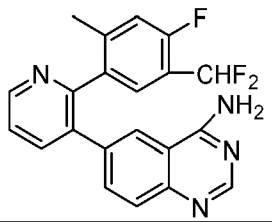
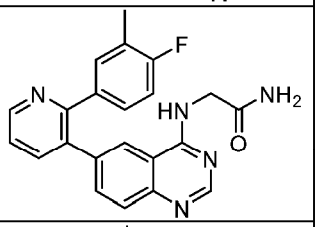
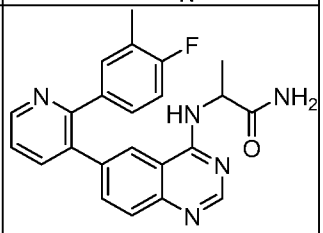
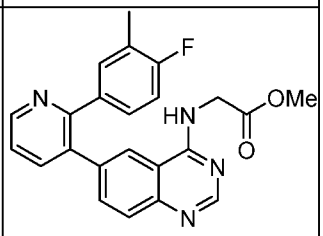
N.°	Estructura
991	
992	
993	
994	
995	
996	

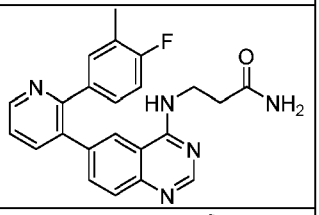
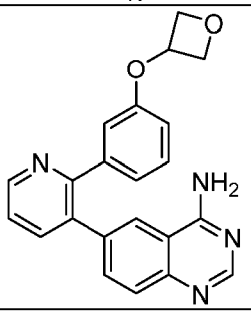
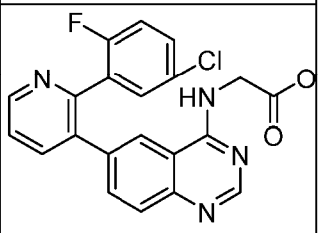
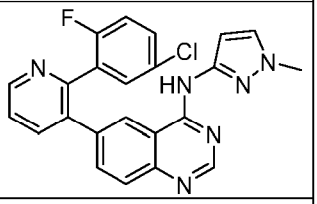
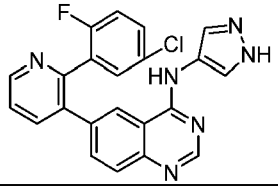
N.°	Estructura
997	
998	
999	
1000	
1001	
1002	

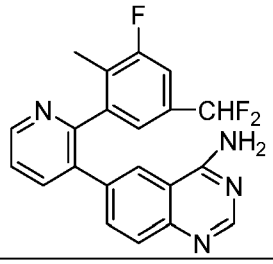
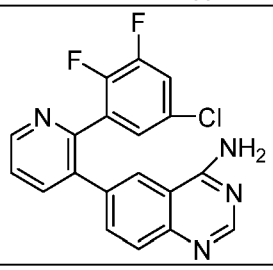
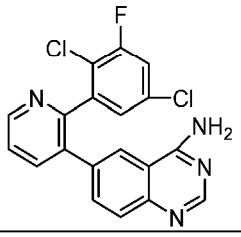
N.º	Estructura
1003	
1004	
1005	
1006	
1007	
1008	
1009	

N.º	Estructura
1010	
1011	
1012	
1013	
1014	
1015	
1016	

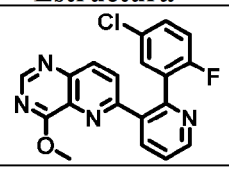
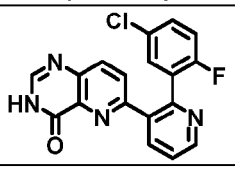
N.º	Estructura
1017	
1018	
1019	
1020	
1021	
1022	
1023	

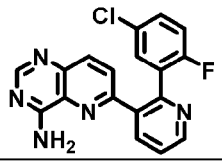
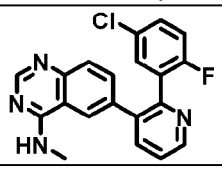
N.°	Estructura
1024	
1025	
1026	
1027	
1028	

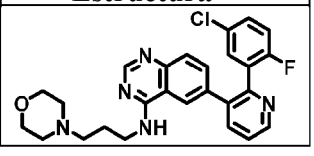
N.°	Estructura
1029	
1030	
1031	
1032	
1033	

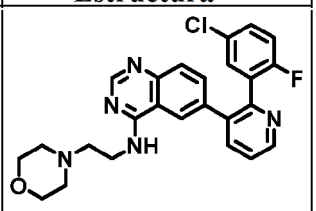
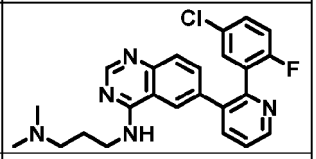
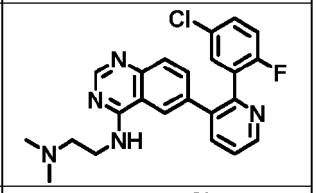
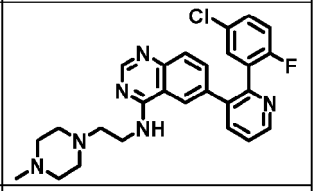
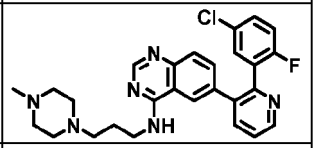
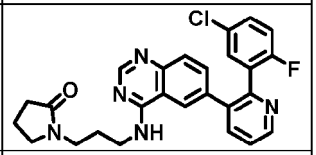
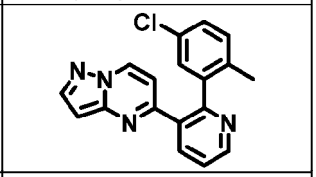
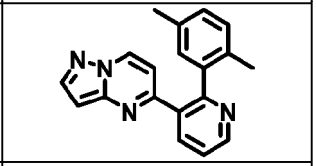
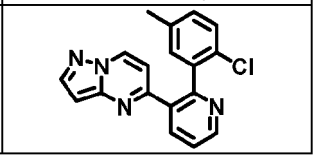
N.°	Estructura
1034	
1035	
1036	

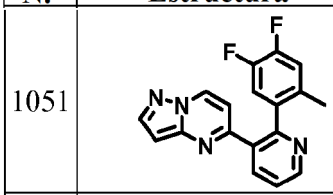
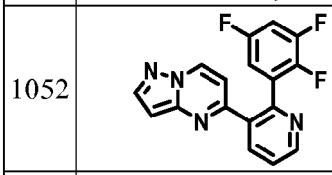
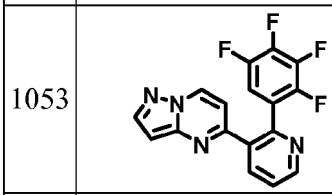
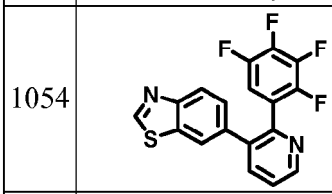
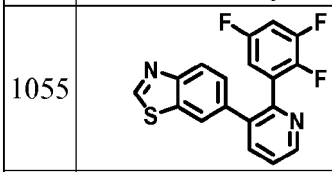
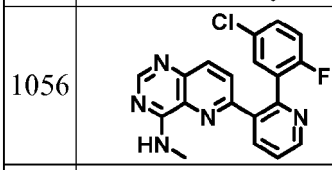
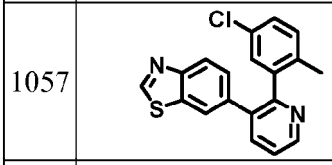
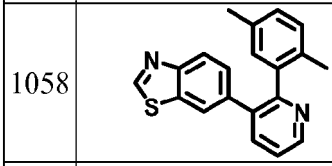
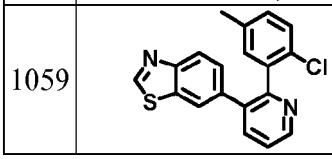
La invención también comprende uno de los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

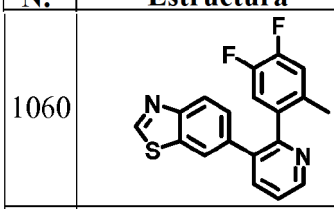
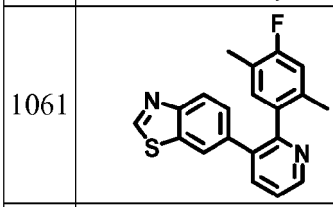
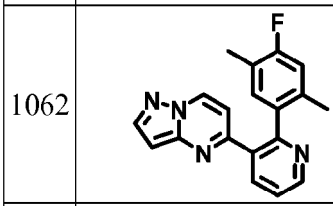
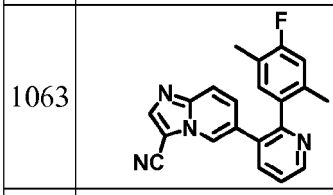
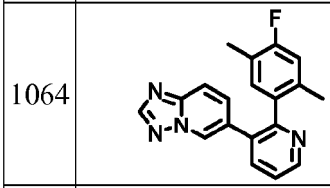
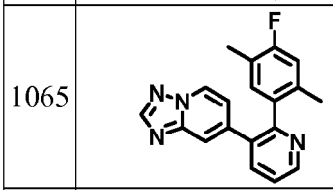
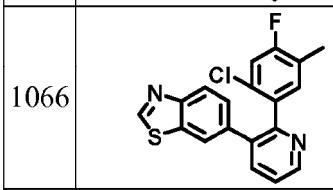
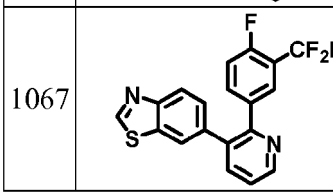
N.°	Estructura
1037	
1038	

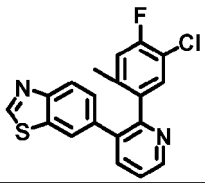
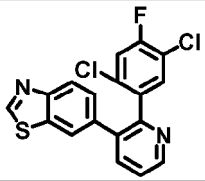
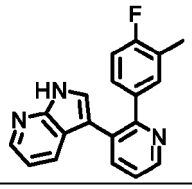
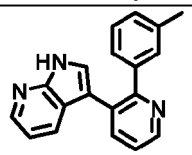
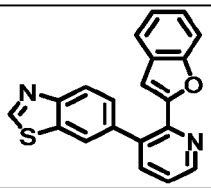
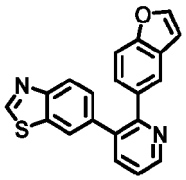
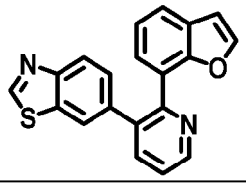
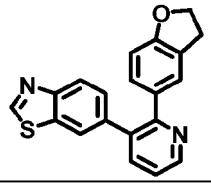
N.°	Estructura
1039	
1040	

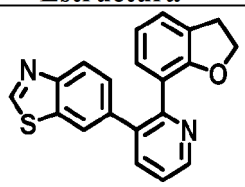
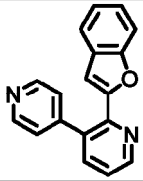
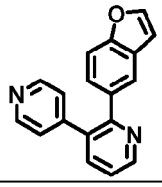
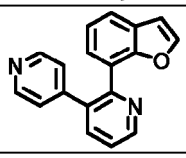
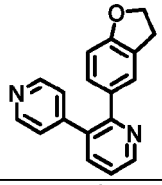
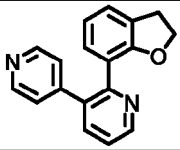
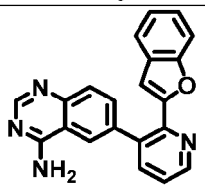
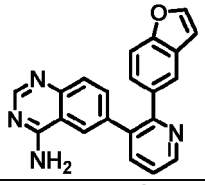
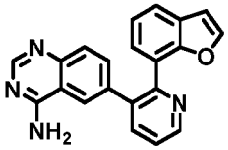
N.°	Estructura
1041	

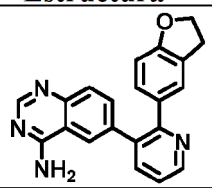
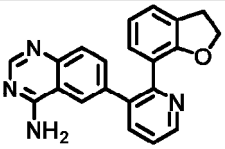
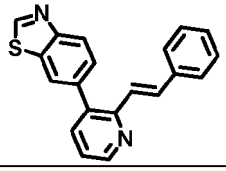
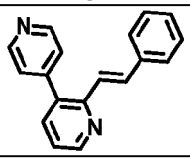
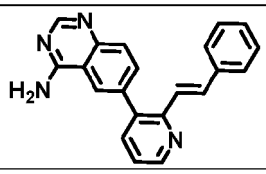
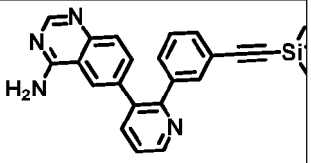
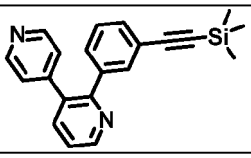
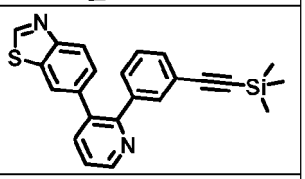
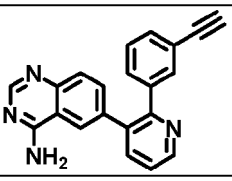
N.°	Estructura
1042	
1043	
1044	
1045	
1046	
1047	
1048	
1049	
1050	

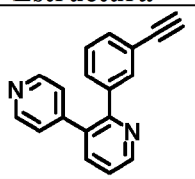
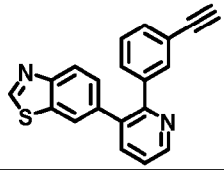
N.°	Estructura
1051	
1052	
1053	
1054	
1055	
1056	
1057	
1058	
1059	

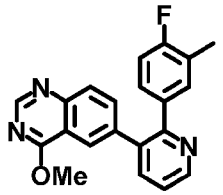
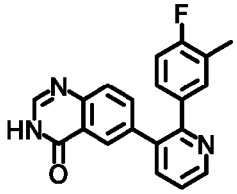
N.°	Estructura
1060	
1061	
1062	
1063	
1064	
1065	
1066	
1067	

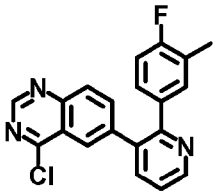
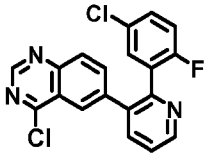
N.°	Estructura
1068	
1069	
1070	
1071	
1072	
1073	
1074	
1075	

N.°	Estructura
1076	
1077	
1078	
1079	
1080	
1081	
1082	
1083	
1084	

N.°	Estructura
1085	
1086	
1087	
1088	
1089	
1090	
1091	
1092	
1093	

N.º	Estructura
1094	
1095	

N.º	Estructura
1096	
1097	

N.º	Estructura
1098	
1099	

En otro aspecto, la invención comprende politerapias para el tratamiento del cáncer, incluidas neoplasias premalignas y malignas. Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto un compuesto descrito en la presente memoria junto con un tratamiento terapéutico del cáncer. Los compuestos descritos en la presente memoria se puedan usar en combinación con tratamientos antiproliferativos para el cáncer habituales. La cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria para su uso en la politerapia es una cantidad suficiente para inhibir la señalización de miembros de la superfamilia TGF-β, tales como Nodal y Activina, que promueven la supervivencia y/o diferenciación de células madre cancerosas, y potenciar, de este modo, la eficacia del tratamiento terapéutico. Por lo tanto, el tratamiento con los presentes compuestos bloquea la capacidad de las células madre cancerosas para recapitular un tumor destruido por el tratamiento habitual. La eficacia del tratamiento se puede determinar mediante cualquier método reconocido en la técnica generalmente empleado para el cáncer específico que se está tratando e incluye, por ejemplo, retardo, inhibición o regresión del crecimiento tumoral.

La referencia a la "politerapia" y el tratamiento con un compuesto descrito en la presente memoria "junto con" otro tratamiento terapéutico significan que el compuesto y otros tratamientos terapéuticos se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente de manera que el tratamiento resultante sea más eficaz que cualquier tratamiento solo.

Tratar el cáncer en un sujeto puede comprender administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad descrita anteriormente de un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, en donde el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación de ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de proteína cinasa, inhibidores de topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor de ADN, vinca alquiloides, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de aromatasa, enzimas, anticuerpos para receptores del factor de crecimiento, citocinas, anticuerpos marcadores de la superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores de B-raf, inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales.

Entre los inhibidores de BCL-2 útiles en la invención se encuentra ABT-199.

Otro método para tratar a un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad (según se describió anteriormente) de un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucil, etilenoiminas, metilmelaminas, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, busulfán, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, citosina arabinósido, mecaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colquicina, actinomicina D, daunorrubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, amino glutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotecina, afatinib, axitinib, bosutinib, bortezomib, carfilzomib, cabozantinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, evorolimus, ibrutinib, LDK378, LGX818, MEK162, regorafenib, ruxolitinib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, palbociclib, pazopanib, pomatinib, semaxanib, sirolimus, sunitinib, temsirolimus, vatalanib, vandetanib, anticuerpos anti Her2, interferón-α, interferón-γ, interleucina 2, GM CSF, anticuerpos anti CTLA 4, rituximab, anticuerpos anti CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, doxorrubicina, gemcitabina, melfalán, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, cetuximab, ibritumomab tiuxaetan,

tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, obinutuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptor de TRAIL apoptótico.

Entre los anticuerpos para CTLA 4 que se pueden usar en la presente invención se encuentra ipilimumab, comercializado como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de la vía de punto de control, p. ej., inhibidores de PD-1, tales como nivolumab y lambrolizumab, e inhibidores de PD-L1, tales como pembrolizumab, MEDI-4736 y MPDL3280A/RG7446. Los inhibidores del punto de control adicionales para la combinación con los compuestos descritos en la presente memoria incluyen agentes anti-LAG-3, tales como BMS-986016 (MDX-1408).

Los agentes quimioterapéuticos adicionales para la combinación con los inhibidores de la señalización de TGF-β descritos en la presente incluyen agentes anti-SLAMF7, tales como el anticuerpo monoclonal humanizado elotuzumab (BMS-901608), los agentes anti-KIR, tales como el anticuerpo monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015) y los agentes anti-CD137, tales como el anticuerpo monoclonal completamente humano urelumab (BMS-663513).

La siguiente tabla muestra cánceres ilustrativos que se pueden tratar en las politerapias de la invención y el fármaco terapéutico y/u otro tratamiento para su uso con los compuestos descritos en la presente memoria:

Cáncer	Fármaco o tratamiento
Glioma	lomustina, temozolida y/o radiación
carcinoma hepatocelular	Sorafenib y/o regorafenib
síndrome mielodisplásico	decitabina y/o azacitidina
cáncer pancreático	Gemcitabina
cáncer de ovario, tal como carcinoma epitelial de ovario	carboplatino, cisplatino, doxorrubicina, gemcitabina y/o paclitaxel
cáncer de mama	Trastuzumab
carcinomas cutáneos basales y escamosos	5-fluorouracilo, imiquimod y/o terapia fotodinámica (p. ej., con ácido 5-aminolevulínico),
carcinoma de vías respiratorias y digestivas altas	bleomicina, cisplatino, cetuximab, docetaxel, fluorouracilo y/o metotrexato
cáncer de mama triple negativo	Paclitaxel
Próstata	abiraterona y/o enzalutamida

También se describe un método para determinar y medir la capacidad de los compuestos descritos en la presente memoria para inhibir la señalización de miembros de la superfamilia TGF-β, tales como Nodal y Activina, para identificar cánceres y, más específicamente, tumores. Por ejemplo, las neoplasias susceptibles a dicha politerapia se pueden identificar al someter a prueba la actividad de señalización de Nodal y Activina mediante el uso de técnicas conocidas para los expertos en la técnica, incluidos, por ejemplo, los ensayos descritos en Lonardo, E. et al. (2011) Cell Stem Cell 9, 433-446 (que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Opcionalmente, cuando se halla que el compuesto evaluado inhibe la señalización de un miembro de la superfamilia TGF-β, tal como Nodal y Activina, en la neoplasia evaluada, el compuesto se puede usar posteriormente en una politerapia para el tratamiento de la neoplasia, según se describió en la presente memoria.

Metodologías sintéticas generales

Existen muchas referencias generales disponibles que proporcionan esquemas sintéticos químicos conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos (ver, p. ej., Smith and March, March's Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

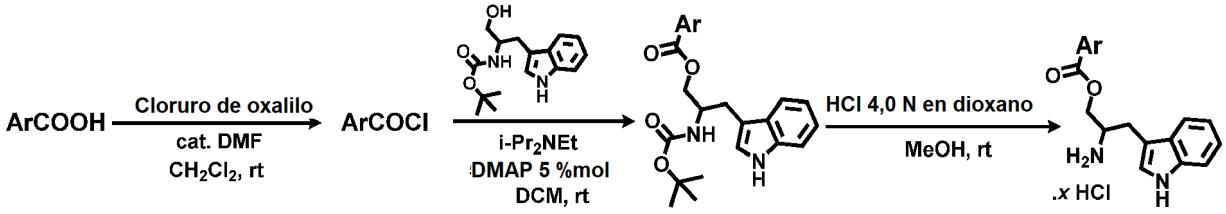
Los compuestos según se describen en la presente memoria se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía de capa delgada preparativa, cromatografía en columna rápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Los compuestos descritos se purifican lo más típicamente a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Ver, p. ej., Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª edición, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos objeto, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales según se describen en obras estándares, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; tomo 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª edición, tomo 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosauren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

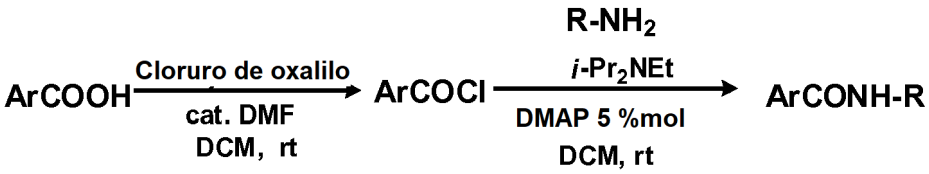
Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden elaborar mediante el uso de procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica y según se describen en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar según los Esquemas 1-49, o esquemas sintéticos análogos.

Según lo saben los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, los ésteres y las amidas se pueden formar a partir de los ácidos, alcoholes y aminas correspondientes mediante técnicas convencionales. A modo de ejemplo, los ácidos orgánicos se pueden convertir en el cloruro ácido correspondiente mediante reacción con cloruro de oxalilo. A continuación, los cloruros ácidos se pueden hacer reaccionar con alcoholes o aminas para formar el éster o amida deseado, según se muestra en los Esquemas 1-4. Alternativamente, se pueden usar reactivos activadores como HATU, TBTU o HBTU para condensar una amina que se pueden condensar con un ácido orgánico para formar la amida correspondiente, según se muestra en el Esquema 5.

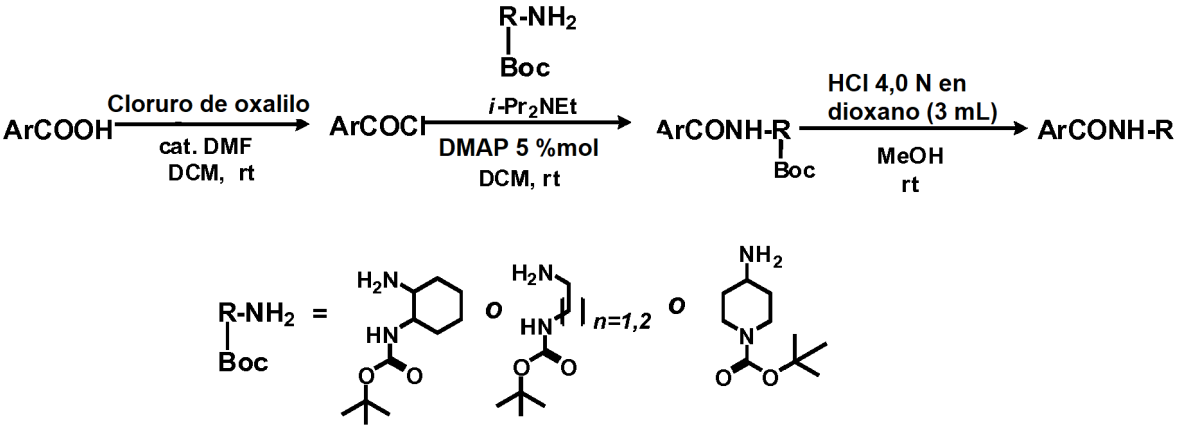
Esquema 1



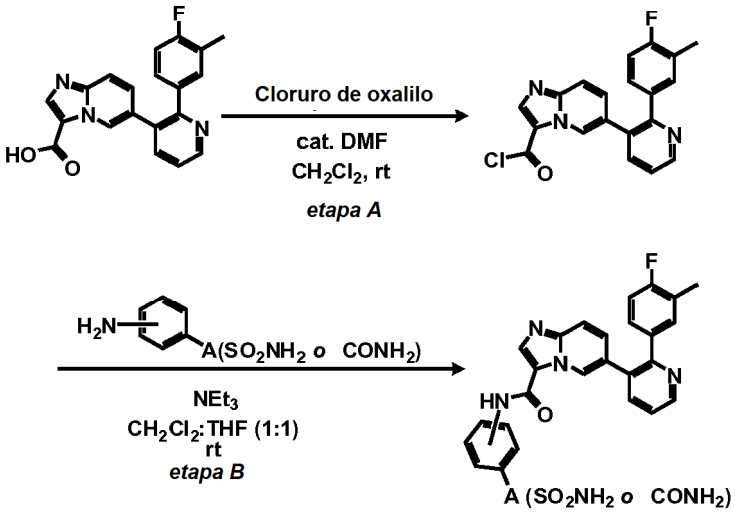
Esquema 2



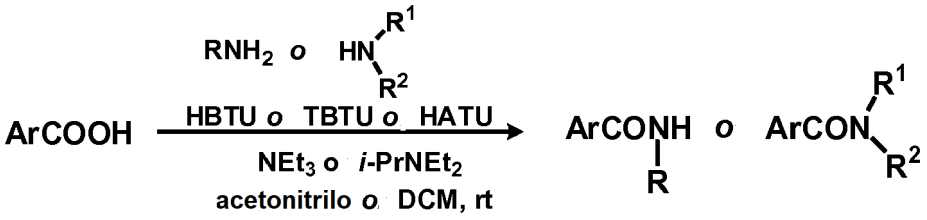
Esquema 3



Esquema 4

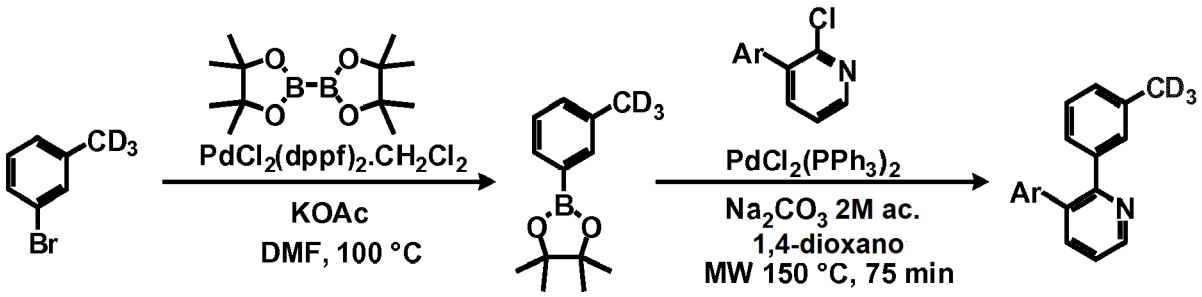


Esquema 5



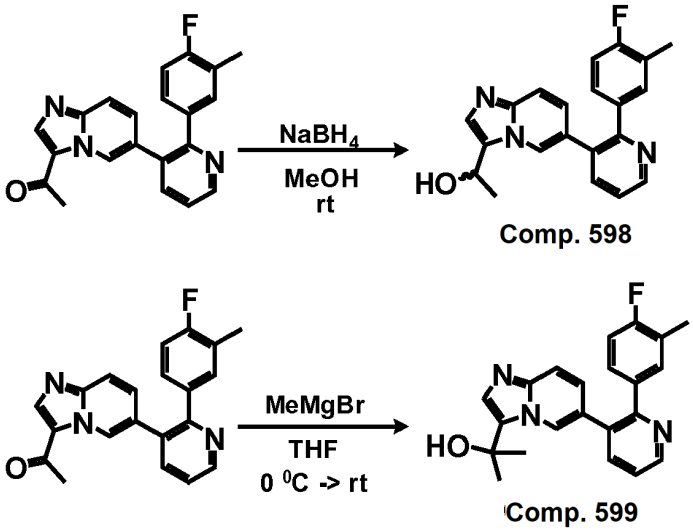
Se pueden usar reacciones de acoplamiento a boronato para elaborar ciertos compuestos descritos en la presente memoria, p. ej., en la formación de uniones (hetero)arilo-(hetero)arilo. Por ejemplo, los compuestos tales como los compuestos 601-606 (no reivindicados) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



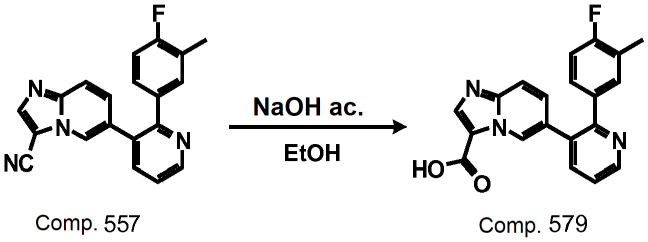
Los compuestos tales como los compuestos 598 y 599 (no reivindicados) se pueden elaborar mediante el uso de reducción y adición de Grignard, respectivamente, como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7

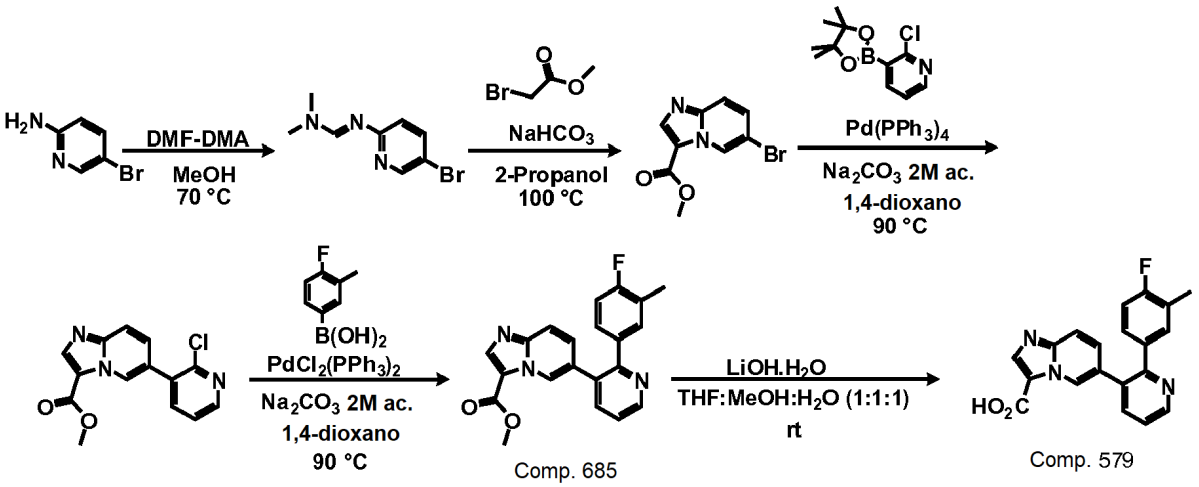


Los ácidos carboxílicos se pueden formar mediante hidrólisis del nitrilo correspondiente, como se muestra para el Compuesto 579 (no reivindicado) en el Esquema 8. Los ésteres carboxílicos (p. ej., los compuestos 677 y 685 (no reivindicados)) se pueden preparar e hidrolizar en el ácido correspondiente (p. ej., el compuesto 579) como se muestra en los Esquemas 9 y 10. El experto en la técnica apreciará que se puede elaborar una amplia variedad de otros compuestos descritos en la presente memoria mediante el uso de las vías sintéticas generales de los Esquemas 9 y 10, adaptadas adecuadamente para proporcionar los grupos funcionales deseados en la molécula final.

Esquema 8



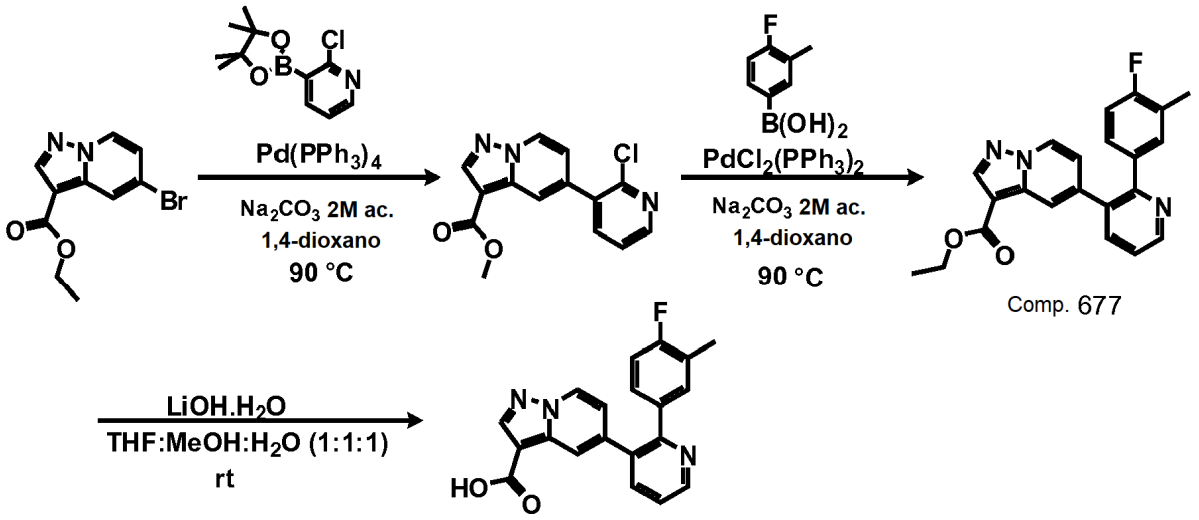
Esquema 9



Comp. 685

Comp. 579

Esquema 10

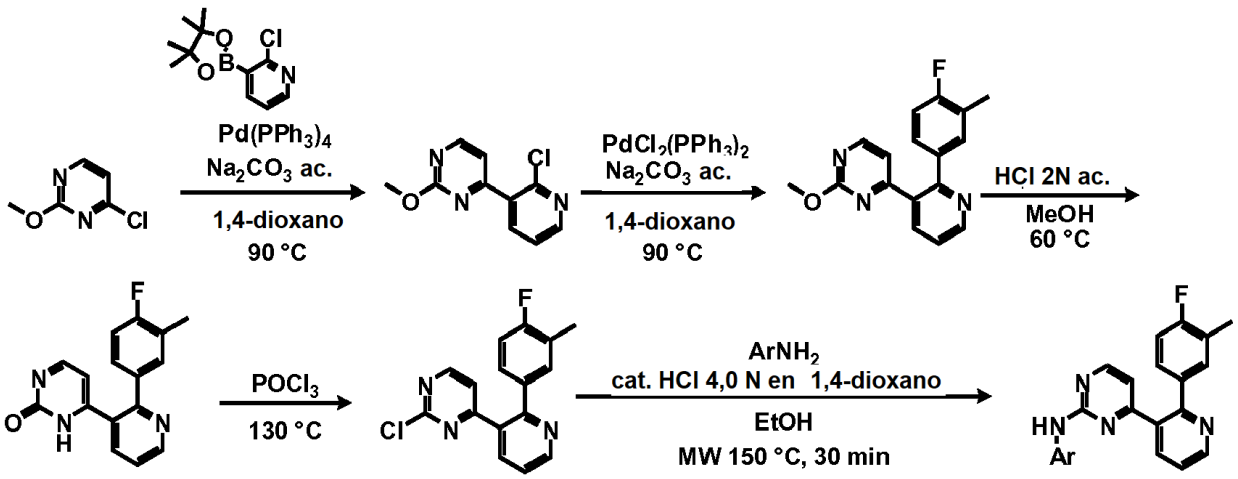


Comp. 677

Comp. 579

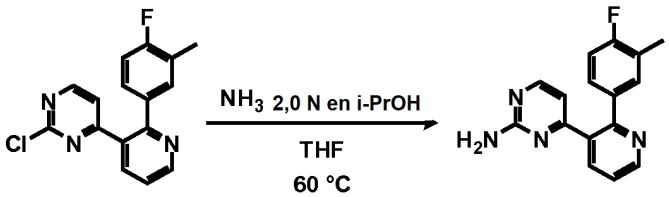
Los compuestos de pirimidinilo se pueden elaborar a través de la secuencia de reacción que se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11

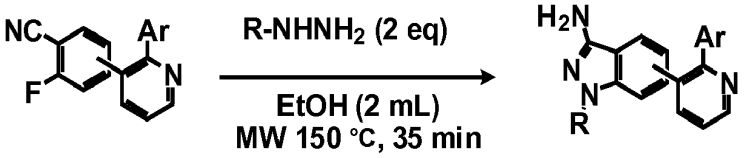


Se pueden elaborar diversos compuestos adicionales de la descripción mediante el uso de las reacciones que se muestran en los Esquemas 12-27. Los compuestos de referencia 844, 845, 852, 853, 291, 736, 689 y 448 no se reivindican.

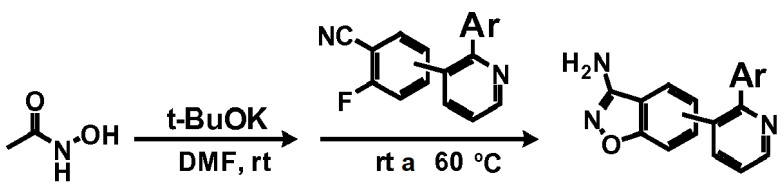
Esquema 12



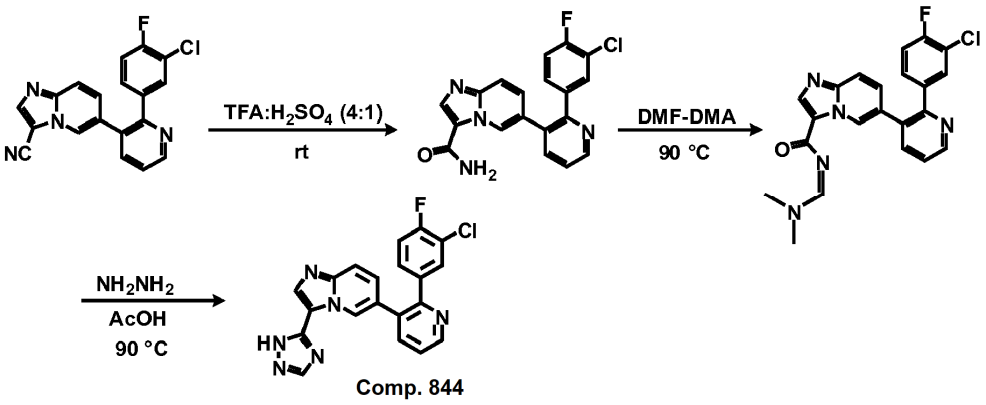
Esquema 13



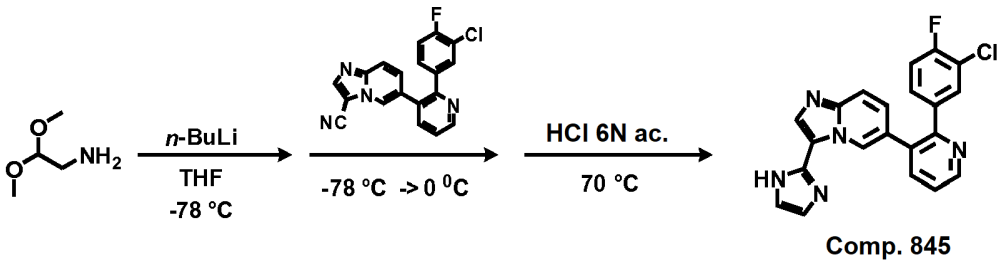
Esquema 14



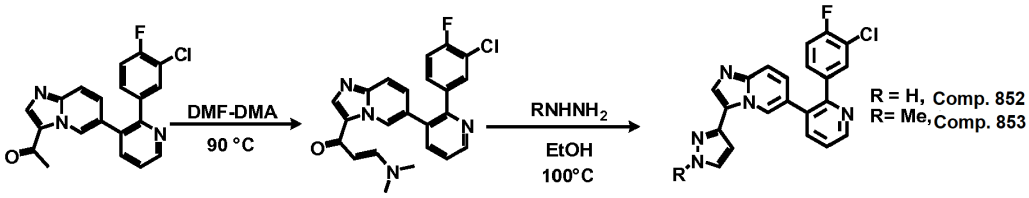
Esquema 15



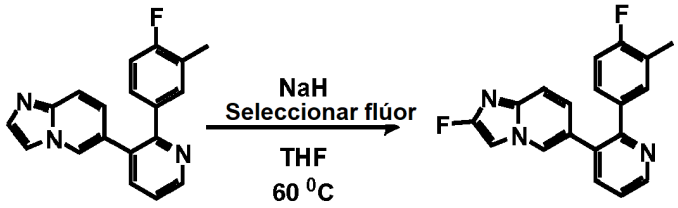
Esquema 16



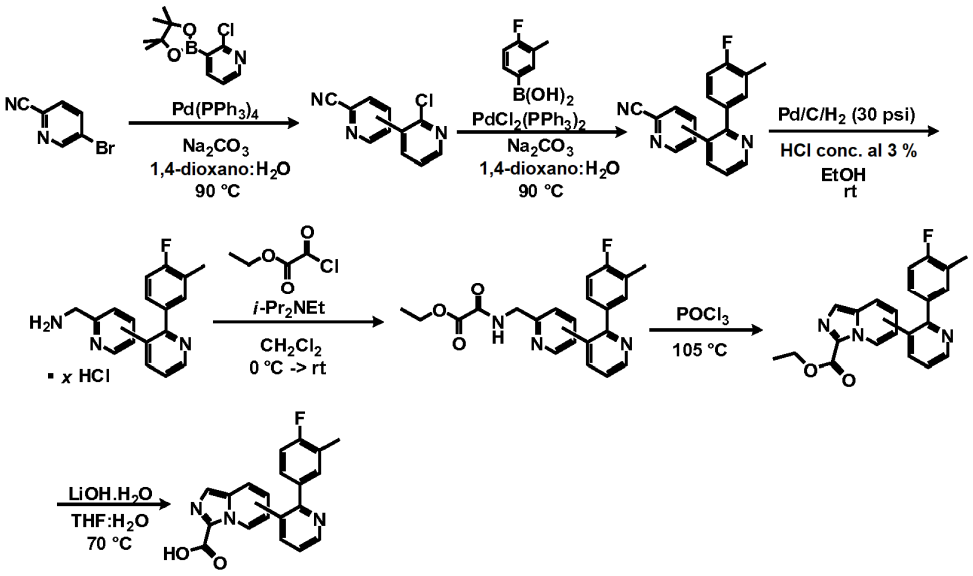
Esquema 17



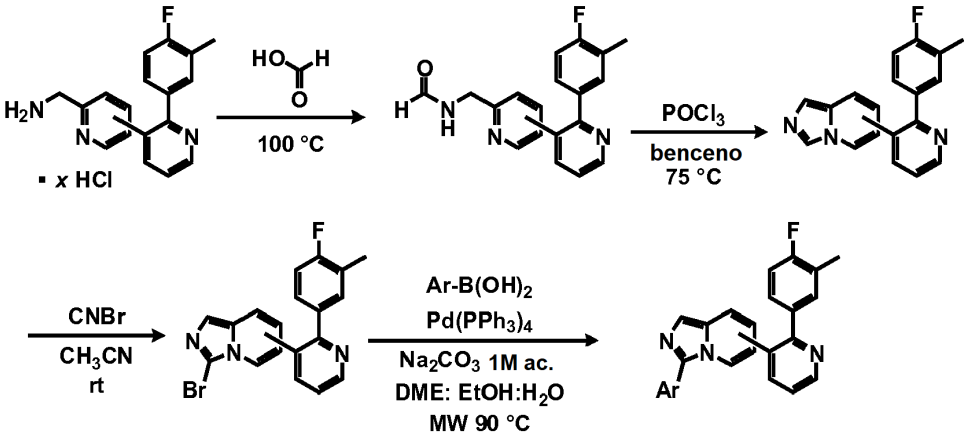
Esquema 18



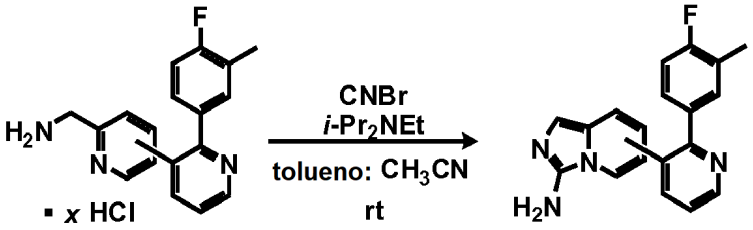
Esquema 19



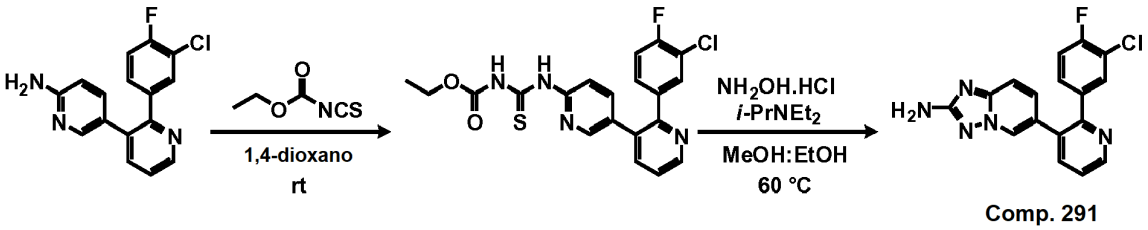
Esquema 20



Esquema 21

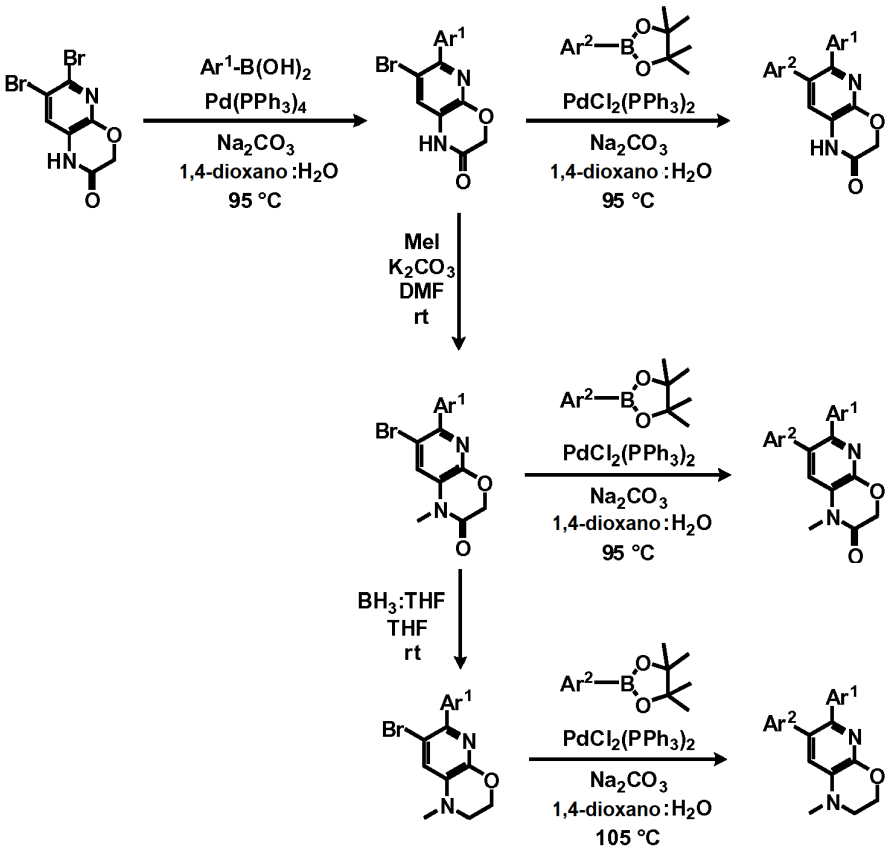


Esquema 22

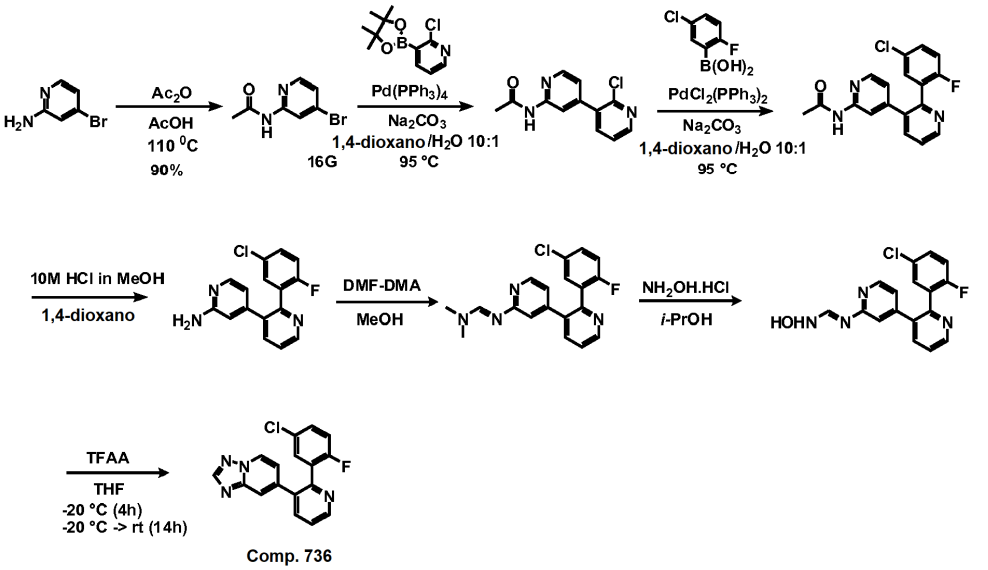


Comp. 291

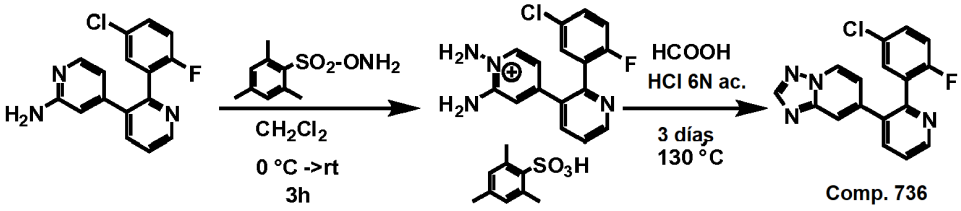
Esquema 23



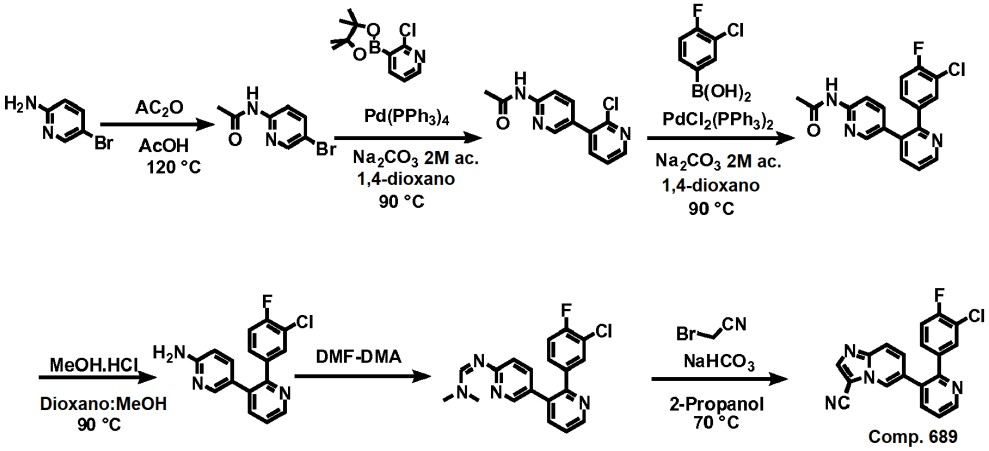
Esquema 24



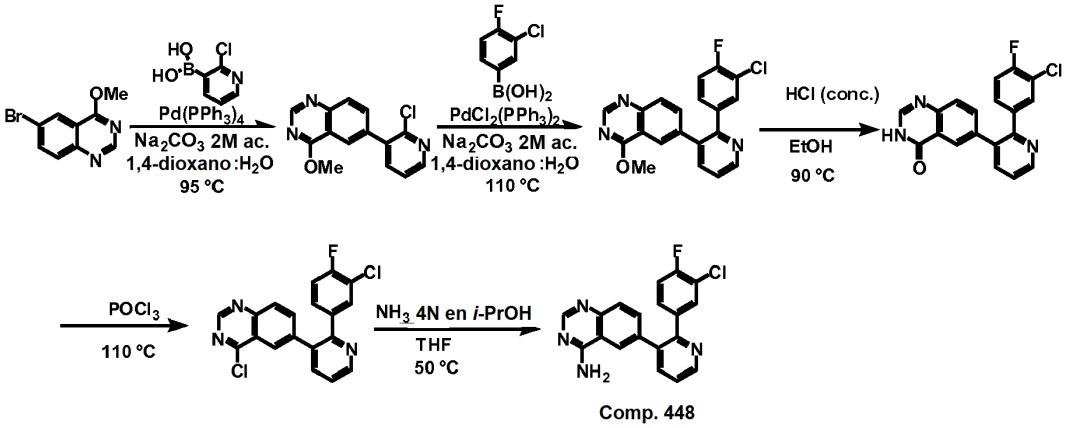
Esquema 25



Esquema 26



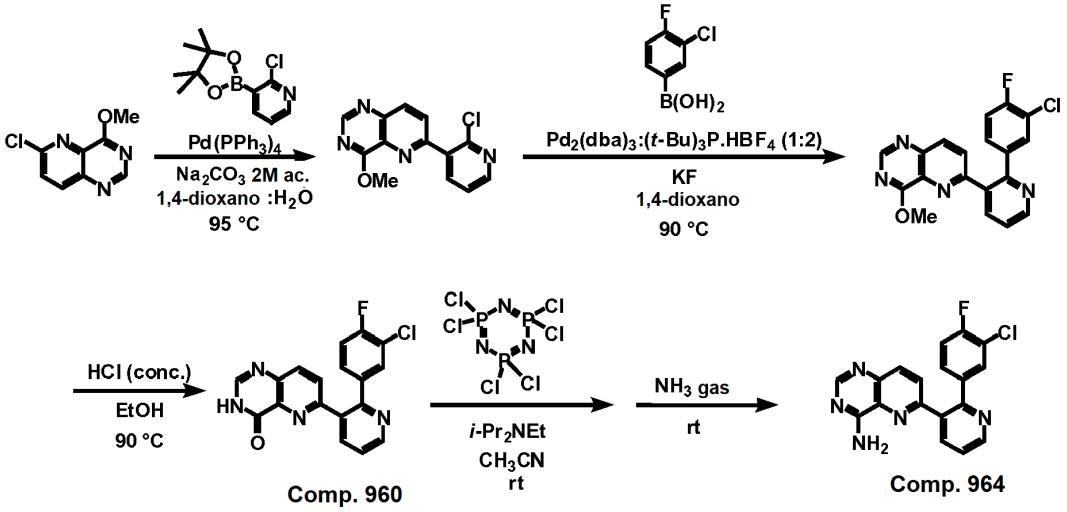
Esquema 27



Comp. 448

Las condiciones para el acoplamiento cruzado con boronato para formar el Compuesto 448 fueron ineficaces cuando se usó la correspondiente bromopirido[3,2-d]pirimidina. El Esquema 28 proporciona una vía alternativa para los productos de pirido[3,2-d]pirimidina. Los compuestos de referencia 960 y 964 no se reivindican.

Esquema 28



Comp. 960

Comp. 964

El experto en la técnica puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1-28 para ajustarlas a la molécula diana deseada. Es evidente que en ciertas situaciones el experto en la técnica usará diferentes reactivos para modificar una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Además, un experto en la técnica reconocerá que los compuestos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar usando vías completamente diferentes.

Compuestos de 2-cloro-3-(hetero)arilpiridina

En otro aspecto, la presente descripción incluye nuevos intermediarios útiles para preparar los presentes inhibidores de cinasa, así como otros compuestos farmacéuticamente eficaces tal como es claramente evidente para los expertos en la técnica de la química medicinal. Por ejemplo, los compuestos de 2-cloro-3-(hetero)arilpiridina descritos en la presente memoria son adecuados para acoplamiento cruzado mediante, por ejemplo, química mediada por paladio, tal como una reacción de Suzuki, para formar los inhibidores de cinasa descritos en la presente memoria, así como otros compuestos biológicamente activos nuevos. Los compuestos de 2-cloro-3-(hetero)arilpiridina según este aspecto de la descripción se describen a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Métodos para tratar una enfermedad

Los compuestos de la presente descripción son útiles para prevenir, diagnosticar y tratar diversos trastornos médicos en humanos o animales. Los compuestos se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas con la proteína GDF, con respecto a una proteína GDF a la que no se unen los mismos compuestos. Opcionalmente, los compuestos inhiben o reducen una o más de las actividades de GDF-8 madura (independientemente de si está en forma monomérica, forma dimérica activa o formando complejo en un complejo latente de GDF-8) con respecto a una proteína GDF-8 madura a la que no se unen los mismos compuestos. En una realización, la actividad de la proteína GDF-8 madura, cuando está unida a uno o más de los compuestos descritos en la presente, se inhibe al menos 50 %, opcionalmente al menos 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86 u 88 %, opcionalmente al menos 90, 91, 92, 93 o 94 %, y opcionalmente al menos 95 % a 100 % con respecto a un proteína GDF-8 madura a la que no está unido uno o más de los compuestos descritos en la presente.

El trastorno médico que se diagnostica trata o previene mediante los compuestos descritos en la presente es opcionalmente un trastorno muscular y neuromuscular; un trastorno del tejido adiposo tal como la obesidad; diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, síndromes metabólicos (*p. ej.*, síndrome X), resistencia a la insulina inducida por traumatismo tal como quemaduras; o enfermedad degenerativa ósea tal como osteoporosis. La afección médica es opcionalmente un trastorno muscular o neuromuscular, tal como distrofia muscular, atrofia muscular, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, síndrome de atrofia muscular, sarcopenia o caquexia y trastornos asociados a una pérdida ósea, que incluyen osteoporosis, especialmente en las mujeres ancianas y/o posmenopáusicas, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteopenia y fracturas relacionadas con la osteoporosis. Otras enfermedades y trastornos metabólicos óseos diana corregibles mediante tratamiento con inhibidores de GDF-8 de la descripción incluyen baja masa ósea debido a terapia con glucocorticoides crónica, falla gonadal prematura, supresión de andrógenos, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, deficiencias nutricionales y anorexia nerviosa. Los anticuerpos se usan opcionalmente para prevenir, diagnosticar o tratar dichos trastornos médicos en mamíferos, opcionalmente en humanos.

Los compuestos o composiciones de la presente descripción se administran en cantidades terapéuticamente eficaces. Según se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" del anticuerpo es una dosificación que es suficiente para reducir la actividad de proteínas GDF para lograr un resultado biológico deseado (*p. ej.*, aumentar la masa o resistencia muscular). Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad, afección y sexo del sujeto, así como la gravedad de la afección médica en el sujeto. Un médico puede determinar la dosificación y ajustarla, según sea necesario, para adaptarla a los efectos observados del tratamiento. Generalmente, las composiciones se administran para que los compuestos se proporcionen en una dosis entre 1 µg/kg y 20 mg/kg. Opcionalmente, los compuestos se proporcionan como una dosis en bolo, para maximizar los niveles en circulación de los compuestos durante la mayor extensión de tiempo después de la dosis. También se puede usar infusión continua después de la dosis en bolo.

Los métodos para tratar, diagnosticar o prevenir las afecciones médicas indicadas anteriormente con los compuestos descritos en la presente también se pueden usar para otras proteínas en la superfamilia TGF-β. Muchas de estas proteínas, *p. ej.*, BMP-11, están relacionadas estructuralmente con GDF-8. Por consiguiente, en otra realización, la descripción comprende métodos para tratar los trastornos mencionados anteriormente al administrar a un sujeto un compuesto capaz de inhibir BMP-11 o Activina, ya sea solo o en combinación con otros inhibidores de TGF-β, tales como un anticuerpo neutralizante contra GDF-8.

Se describen métodos para inhibir GDF-8 en una célula que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende. También se describen métodos para tratar a un paciente que padece una enfermedad o trastorno, en donde el paciente se beneficiaría terapéuticamente de un aumento en la masa o resistencia del tejido muscular, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) o (II) o cualquier realización de este, o una composición farmacéutica que lo comprende. La enfermedad o trastorno puede ser un trastorno muscular, trastorno del tejido adiposo, trastorno neuromuscular, trastorno metabólico, diabetes o trastorno degenerativo óseo. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un trastorno muscular, tal como, pero sin limitarse a, distrofia muscular, atrofia muscular, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, síndrome de atrofia muscular, sarcopenia o caquexia. En otras realizaciones determinadas, la enfermedad o trastorno es distrofia muscular. En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es obesidad, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome X, resistencia a la insulina inducida por traumatismo u osteoporosis. En realizaciones particulares, la enfermedad o trastorno es osteoporosis.

La enfermedad o trastorno puede ser baja masa ósea debido a terapia con glucocorticoides crónica, falla gonadal prematura, supresión de andrógenos, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, deficiencias nutricionales y anorexia nerviosa.

También se describen métodos para aumentar la masa muscular en un mamífero que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende. También se describen métodos para aumentar la resistencia muscular en un mamífero que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende. También se describen métodos para aumentar la densidad ósea trabecular en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que lo comprende. En cualquiera de los métodos anteriores, el sujeto puede ser un mamífero. Según se usa en la presente memoria, los términos "individuo" o "paciente" o "sujeto" se usan de manera intercambiable, y hacen referencia a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, lo más preferiblemente, humanos.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria generalmente comprenden una combinación de un compuesto descrito en la presente memoria y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones están sustancialmente libres de componentes no farmacéuticamente aceptables, *es decir*, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables menores que las permitidas por los requisitos normativos estadounidenses en el momento de la presentación de la presente solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición además comprende opcionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas (*p. ej.*, comprimido, cápsulas, *etc.*).

Estas composiciones se pueden preparar de manera conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluida oftálmica y a las mucosas que incluyen el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*p. ej.*, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante un nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para el suministro ocular pueden incluir administración tópica (colirios), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción mediante catéter con globo o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, *p. ej.*, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis en bolo simple, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos anteriormente en la presente memoria en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Para elaborar las composiciones descritas en la presente memoria, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *p. ej.,* aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, 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; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoato; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene 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 generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que un médico habitualmente determinará la cantidad de compuesto que se administra en realidad, según las circunstancias pertinentes, incluida la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto que se va a administrar, 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 principal ingrediente activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente memoria. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir sin inconvenientes en formas de dosificación unitarias con la misma eficacia, tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta preformulación sólida a continuación se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

Los comprimidos o pastillas se pueden recubrir o conformar de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, donde el último está en forma de un envoltorio sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto por el duodeno o que se retarde su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones para la administración oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestible 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 disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados según se describieron *supra.* En algunas realizaciones, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede acoplar a una tienda con máscaras faciales o un respirador con presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo se pueden administrar oralmente o nasalmente a partir de dispositivos que suministran la formulación de manera adecuada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o tratamiento, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para la curación o al menos para interrumpir parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que se está tratando, así como de la opinión del médico tratante que dependerá de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o se pueden esterilizar por filtración. Las disoluciones acuosas se pueden envasar para su uso como están, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente, de 5 a 9 y, lo más preferiblemente, de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores indicados anteriormente resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y la opinión del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto descrito en la presente memoria en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen la dosificación, características químicas (*p.*

ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden proporcionar en una disolución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y la extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente específico, 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 prueba *in vitro* o en modelo animal.

Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivíricos, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

Definiciones

Según lo entienden los expertos en la técnica, los compuestos de las fórmulas presentadas en la presente memoria pueden tener centros asimétricos y, por consiguiente, incluir formas estereoisómericas (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, etc.) de compuestos. Y, además, los compuestos de las fórmulas presentadas en la presente memoria abarcan sales, solvatos, por ejemplo, hidratos, y similares farmacéuticamente aceptables que tienen dichas fórmulas. Asimismo, el término "compuesto", según se usa en la presente memoria, se entiende que incluye sales, solvatos, hidratos y similares farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Según se usa en la presente memoria, el término "célula" hace referencia 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 extraída de un organismo, tal como 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 que vive en un organismo, tal como un mamífero.

Según se usa en la presente memoria, el término "poner en contacto" se refiere a juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una cinasa con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en la presente memoria a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene la cinasa (tal como Alk4 o Alk5), así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la cinasa.

Según se usa en la presente memoria, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la gravedad de la enfermedad.

Según se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejorar el estado de enfermedad mencionado, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la gravedad de la enfermedad; (ii) desencadenar la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario; o (iii) inhibir el estado de enfermedad mencionado; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno.

Según se usa en la presente memoria, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales y solvatos de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen, sin limitación, aquellas formadas a partir de ácidos clorhídricos, fosfóricos, bromhídricos, sulfúricos, sulfínicos y yodhídricos. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en la presente incluyen ácidos acético, fórmico, fumárico, glutárico, glicólico, trifluoroacético, bencenosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, sulfónico de alcanfor, cítrico, cinámico, oxálico, tartárico, maleico, malónico, mandélico, pamoico, propiónico, pirúvico y xinafoico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticas no tóxicas incluyen sales formadas a partir de bases con contraiones inorgánicos y orgánicos. A modo de ejemplo, los contraiones inorgánicos adecuados incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, sulfato y similares. Las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables para la formación de las sales de adición de base incluyen, sin

limitación, arginina, colina, etilenodiamina, histidina, lisina, metilglucamina, piperazina, trietanolamina y tris(hidroximetil)aminometano (tris). Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Para sales farmacéuticamente aceptables adicionales, ver, M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci.,1977;66:1-19 que se incorpora en la presente memoria por referencia.

EJEMPLOS

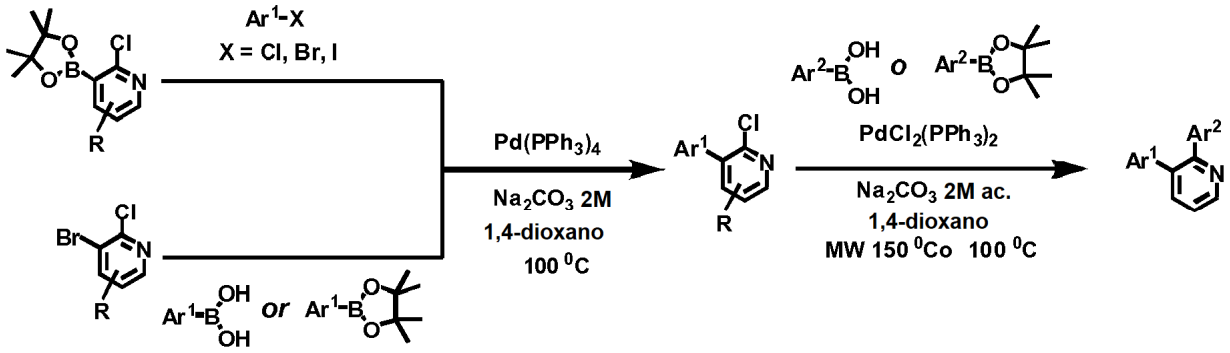
Las siguientes abreviaturas y/o acrónimos se usan dentro de los ejemplos:

Ph	Fenilo
ac.	Acuoso/a
MW	microonda
LC/MS	Cromatografía líquida, espectrometría
o LCMS	de masas
TFA	Ácido trifluoroacético
EtOAc	Acetato de etilo
MeOH	Metanol
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
TLC	Cromatografía de capa delgada
THF	Tetrahidrofurano
rt	Temperatura ambiente
DMF	N,N-dimetilformamida
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
DMA	N,N-dimetilacetamida
EtOH	Etanol
dba	dibencilidenoacetona
Me	Metilo
Ac2O	Anhídrido acético
OAc	acetato
HBTU	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato

t-BuOMe	Terc-butil metil éter
AcOH	Ácido acético
DMAP	4-dimetilaminopiridina
iPr_2NEt	di(isopropil)etilamina
NBS	N-bromosuccinimida

Los compuestos en los Ejemplos marcados (Referencia) no se reivindican.

Ejemplo 1 (Referencia) Esquema sintético general A



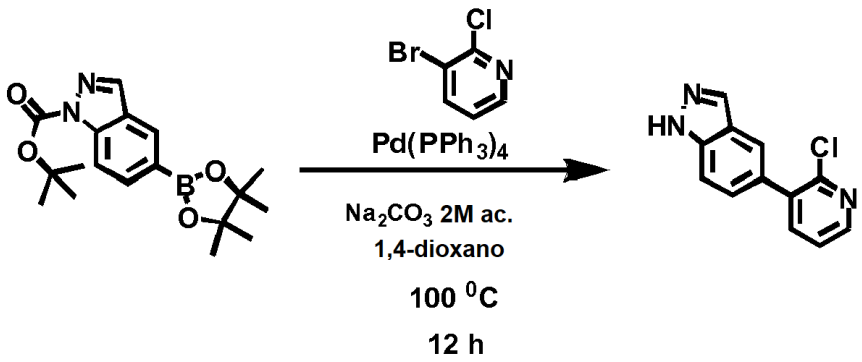
Ejemplo 2 (Referencia) Métodos de LC/MS generales

LC/MS: temperatura ambiente (A o B)

Método A: Columna: Luna 5 C8 (100 X 4,6 mm), velocidad de flujo 1,0 ml/min, Fase móvil:A: H_2O 0,05 % TFA, B: CH_3CN 0,05 % TFA

Método B: Columna: Gemini 5 C18 (100 X 4,6 mm), velocidad de flujo 1,5 ml/min, Fase móvil:A: H_2O 0,05 % HCOOH, B: CH_3CN 0,05 % HCOOH

Ejemplo 3 (Referencia) 5-(2-Cloropiridin-3-il)-1H-indazol

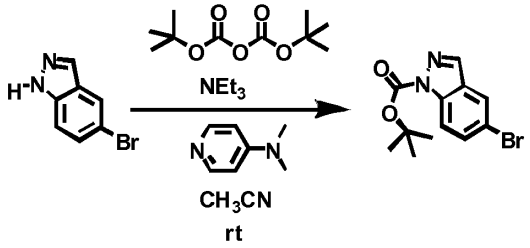


Un matraz de fondo redondo con una sola boca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con éster de pinacol de ácido 1-Boc-indazol-5-borónico (3,0 g, 8,7 mmol), 3-bromo-2-cloropiridina (2,0 g, 10,4 mmol),

$Pd(PPh_3)_4$ (1 g, 0,86 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (10 mL, 20 mmol) y 1,4-dioxano en atmósfera de nitrógeno. Se instaló en el matraz de reacción un condensador de reflujo que contenía una llave de paso de tres vías equipada con un globo lleno de argón. Se agitó el contenido de la reacción y se retiró el aire del sistema de reacción cerrado mediante vacío y se volvió a llenar con argón. Después de tres ciclos de desgasificación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C (baño de aceite) en argón. La mezcla de reacción heterogénea transparente inicial se volvió una disolución amarillenta bifásica transparente. Después de 12 h sin ningún cambio adicional en la proporción del producto, según se analizó mediante LC/MS, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se transfirieron EtOAc/agua (200 mL / 100 mL) al concentrado y se agitaron durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 75 mL).

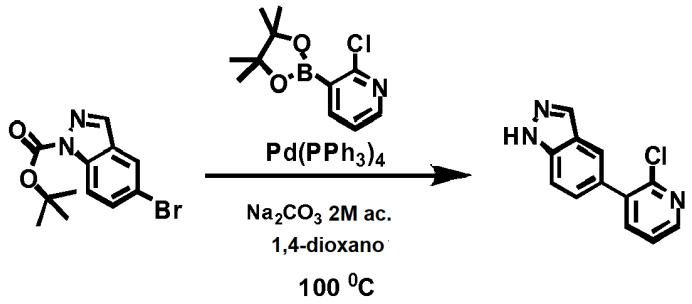
Se agregaron $MgSO_4$ y Celite® a las capas orgánicas combinadas, se agitaron durante 20 min y el contenido se filtró por succión. La torta de filtro se lavó con EtOAc (100 mL) y los filtrados combinados se concentraron mediante un evaporador rotatorio al vacío. El concentrado bruto se disolvió en $MeOH/CH_2Cl_2$ al 1 % y se absorbió sobre gel de sílice (20 g) al evaporar el disolvente y después secar. La purificación posterior mediante purificación en columna de gel de sílice rápida del polvo seco (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 120 g, disolvente de elución 30-70 % EtOAc/hexanos) proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol (1,0 g, 50 %) como un sólido cristalino blanco después de la concentración de las fracciones del producto deseado. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,2 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H, J = 1,8 y 4,7 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz). LCMS: 95 %, MS (m/e) 230 (MH^+).

Ejemplo 4 (Referencia) 5-bromo-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz de fondo redondo con una sola boca que contenía una barra de agitación magnética se cargó con 5-bromo-1H-indazol (3,0 g, 15,2 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,2 g, 19,2 mmol) y acetonitrilo (30 mL) en una corriente leve de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (1,8 g, 2,5 mL, 17,7 mmol) en una porción a la disolución homogénea agitada anterior con la posterior adición en porciones de 4-(dimetilamino)piridina (2,2 g, 18 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción transparente amarronada homogénea se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno y el progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (50 % EtOAc/hexanos). La agitación se detuvo después de 3 h y la mezcla de reacción se concentró mediante un evaporador rotatorio al vacío. Se obtuvo un líquido viscoso transparente y se disolvió en EtOAc/hexanos (7:3, 200 mL) y se diluyó con agua (75 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc/hexanos (1:1, 125 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y posteriormente HCl 1N ac. (2 x 75 mL) para retirar la 4-(dimetilamino)piridina. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 75 mL), $NaHCO_3$ saturado ac. (2 X 75 mL) y NaCl saturado acuoso. Las capas orgánicas separadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 5-bromo-1H-indazol-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, pureza de 97 %) como un líquido viscoso amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,36 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,11 (app d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (app dd, 1H, J = 0,8 y 8,8 Hz), 1,62 (s, 9H). LCMS: 97 %, MS (m/e) 241 (MH^+-*t*-Bu).

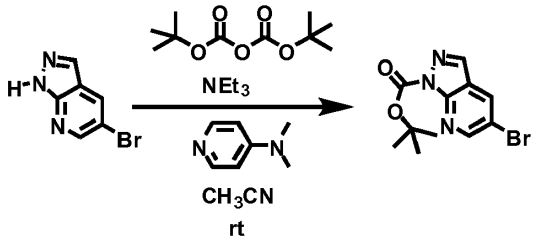
Ejemplo 5 (Referencia) 5-(2-Cloropiridin-3-il)-1H-indazol



Un matraz de fondo redondo con una sola boca (250 mL) equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-bromo-1H-indazol-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 13,4 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano (130 mL), éster de

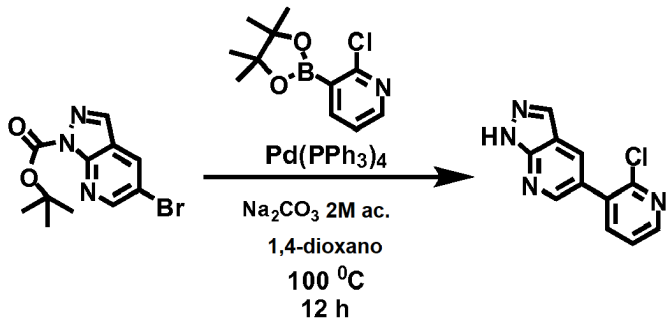
pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (4 g, 16,7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,5 g, 1,3 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (20 mL, 40 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El septo de caucho se reemplazó con un condensador de reflujo que contenía una llave de paso de tres vías equipada con un globo lleno de argón. Se agitó el contenido de la reacción y se retiró el aire del sistema de reacción cerrado mediante vacío y se volvió a llenar con argón. Después de tres ciclos de desgasificación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C (baño de aceite) en argón. El globo de argón inflado se vació, se volvió a llenar con argón y se volvió a montar en el trascurso de la reacción. La mezcla de reacción heterogénea amarilla pálida inicial se volvió una disolución amarronada bifásica transparente. Después de 18 h sin ningún cambio adicional en la proporción del producto (62 %), según se analizó mediante LC/MS, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se transfirieron EtOAc/agua (200 mL / 75 mL) al concentrado y se agitaron durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL X 2). Se agregaron $MgSO_4$ (20 g) y Celite® (20 g) a las capas orgánicas combinadas y el contenido se filtró por succión después de 1 h de agitación. La torta de filtro se lavó con EtOAc (300 mL) y los filtrados combinados se concentraron mediante un evaporador rotatorio al vacío. El concentrado bruto se disolvió en $MeOH/CH_2Cl_2$ al 1 % y se absorbió sobre gel de sílice (20 g) al evaporar el disolvente y después secar. La purificación posterior mediante purificación en columna de gel de sílice rápida del polvo seco (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 120 g, disolvente de elución 30-70 % EtOAc/hexanos) proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol (1,5 g, 47 %) como un sólido cristalino blanco después de la concentración de las fracciones del producto deseado. 1H RMN (DMSO-d6): □□13,2 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H, J = 1,8 y 4,7 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz). LCMS: 95 %, MS (m/e) 230 (MH+).

Ejemplo 6 (Referencia) 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz de fondo redondo con una sola boca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,0 g, 5 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,4 g, 6,4 mmol) y acetonitrilo (10 mL) en una corriente leve de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (0,72 g, 1,0 mL, 7,1 mmol) en una porción a la disolución homogénea agitada anterior con la posterior adición en porciones de 4-(dimetilamino)piridina (0,74 g, 6,05 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción homogénea se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (50 % EtOAc/hexanos). La agitación se detuvo después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (25 mL). El sólido amarronado resultante se filtró y se secó por succión para proporcionar el 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo deseado (1,4 g, 93 %). El material obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,77 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,39 (s, 1H), 1,60 (s, 9H). (dd, 1H, J = 1,8 y 4,7 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz). LCMS: 97 %, MS (m/e) 226 (MH^+-*t*-Bu).

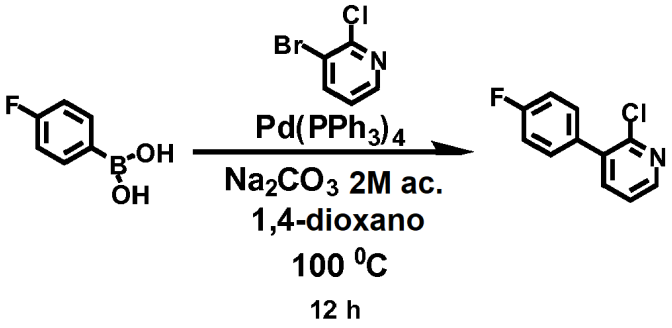
Ejemplo 7 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 6,7 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,9 g, 8,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (770 mg, 67 mmol), 1,4-dioxano (40 mL) y Na_2CO_3 2M ac. (9 mL, 18 mmol) en atmósfera de argón. Después de 12 h, la mezcla de reacción

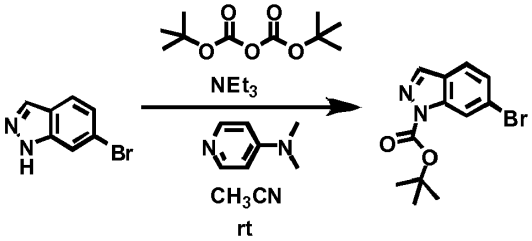
se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El concentrado bruto se diluyó con EtOAc/agua (200 mL / 100 mL), se dejó en agitación durante 30 min y se filtró la disolución heterogénea. La torta de filtro se lavó con EtOAc (200 mL) y agua (75 mL) sucesivamente. La torta de filtro obtenida de este modo se analizó como el producto deseado (0,55 g) y se disolvió en una mezcla de THF/MeOH (2:1, 50 mL). La disolución homogénea se pasó a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido cristalino (0,45 g). La capa orgánica de los filtrados combinados se separó, se agitó con $MgSO_4$Celite® durante 20 min y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a purificación en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 12g, gradiente de disolvente de elución 30-50-90 EtOAC/hexanos después de cargar en seco la muestra al absorberla sobre gel de sílice) para obtener otros 0,4 g de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Rendimiento total: 52 %.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,83 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,7 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,7 Hz). LCMS: rt 5,20 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 231 (MH^+).

Ejemplo 8 (Referencia) 2-cloro-3-(4-fluorofenil)piridina



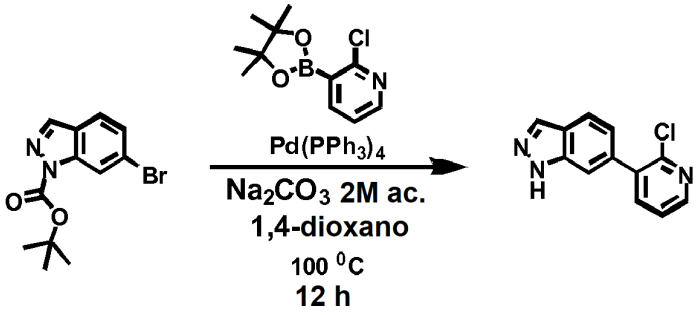
Se sintetizó 2-cloro-3-(4-fluorofenil)piridina de manera análoga a las condiciones de reacción usadas en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de ácido 4-fluorofenil borónico (3,0 g, 21,4 mmol), 3-bromo-2-cloropiridina (4,9 g, 25,7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,6 g, 1,3 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (25 mL, 50 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL) en atmósfera de argón durante 12 h. La LC/MS indicó tres productos con MH^+ 208, 254 y 268. Después de procesar la mezcla de reacción, según se describió en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, el concentrado bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida [Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 120 g, gradiente de disolvente de elución 10-50 % EtOAC/hexanos después de la carga en estado líquido en la columna]. Se identificaron dos fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron. Se aisló 2-cloro-3-(4-fluorofenil)piridina como un sólido cristalino (888 mg, 16 %) a partir de la fracción que contenía 2, 3-bis(4-fluorofenil)piridina al suspender la mezcla de fracción semisólida en EtOAc/hexanos al 10 % y filtrar. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,41 (dd, 1H, J = 1,8 y 4,7 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 2,0 y 7,6 Hz), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 2H). ^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -114,06 (s). LCMS: rt 7,50 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 208 (MH^+).

Ejemplo 9 (Referencia) 6-bromo-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



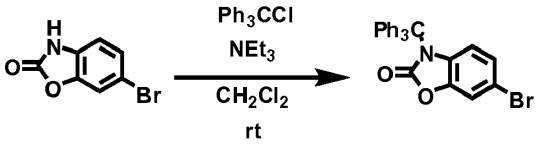
De manera análoga al procedimiento de preparación y procesamiento de 5-bromo-1H-indazol-carboxilato de *terc*-butilo, el 6-bromo-1H-indazol-carboxilato de *terc*-butilo se obtuvo mediante la reacción de 6-bromo-1H-indazol (5,0 g, 25,4 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,2 g, 32,9 mmol), trietilamina (3,6 g, 1,0 mL, 35,7 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (3,1 g, 25 mmol) en acetonitrilo (40 mL) en una corriente leve de nitrógeno a temperatura ambiente. Se usó el 6-bromo-1H-indazol-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 g, 97 %) como un líquido viscoso amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,36 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,11 (app d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (app dd, 1H, J = 0,8 y 8,8 Hz), 1,62 (s, 9H). LCMS: 97 %, MS (m/e) 241 (MH^+-*t*-Bu).

Ejemplo 10 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol



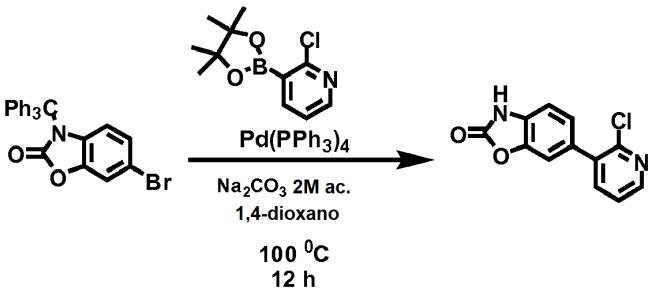
De manera análoga a las condiciones de reacción y procedimientos de procesamiento usados en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se obtuvo 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 6-bromo-1H-indazol-carboxilato de terc-butilo (7,3 g, 24,6 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (7,0 g, 29,5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2 g, 1,7 mmol) y Na_2CO_3 ac. (44 mL, 88 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) en atmósfera de argón. El concentrado bruto que se obtuvo después del procesamiento extractivo se disolvió en CH_2Cl_2, se adsorbió sobre gel de sílice y se secó. La purificación posterior mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 120 g, gradiente de disolvente de elución 30-70 % EtOAc/hexanos después de cargar el polvo seco) proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol como un sólido blanco (4,2 g, 74 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,21 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz). LCMS: rt 6,17 min (A), pureza 98 %, MS (m/e) 230 (MH^+).

Ejemplo 11 (Referencia) 1-tritil-6-bromo-2-benzoxazilinona



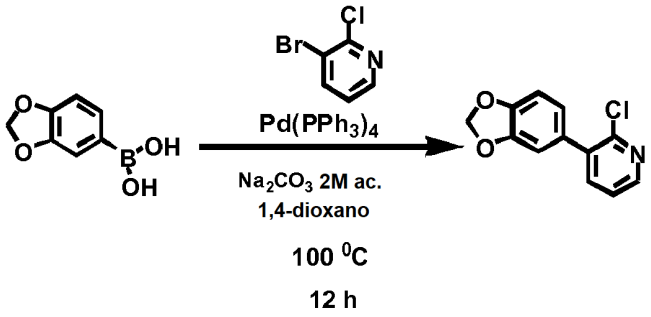
Se agregó trietilamina (0,72 g, 1,0 mL, 7,1 mmol) a la agitación de una mezcla de 6-bromo-2benzoxazilinona (0,89 g, 4,2 mmol) y tritilcloruro (1,21 g, 4,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) durante un período de 10 min. La reacción se monitorizó mediante TLC (gel de sílice) y se concentró después de 1 h. El concentrado se diluyó con agua y se sonicó para formar una disolución heterogénea. El sólido blanquecino resultante se filtró por succión y se secó para proporcionar 1-tritil-6-bromo-2-benzoxazilinona (2,0 g). LCMS: rt 9,45 min (A), pureza 96 %, MS (m/e) 456 (MH^+).

Ejemplo 12 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



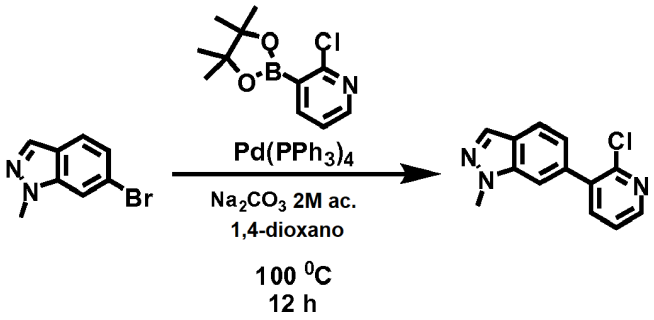
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona al calentar la mezcla de 1-tritil-6-bromo-2-benzoxazilinona (2,0 g, 4,4 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,3 g, 5,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,5 g, 0,43 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) en atmósfera de argón durante 12 h. La LC/MS indicó tres productos con MH^+ 489, 245 y 566. El procesamiento extractivo y la posterior purificación en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 20-70 % EtOAC/hexanos después de cargar en seco el concentrado absorbido en gel de sílice) proporcionó 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (0,44 g, 38 %) como un sólido blanquecino después de la concentración de las fracciones de producto respectivas. LCMS: rt 5,85 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 247 (MH^+).

Ejemplo 13 (Referencia) 3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-cloropiridina



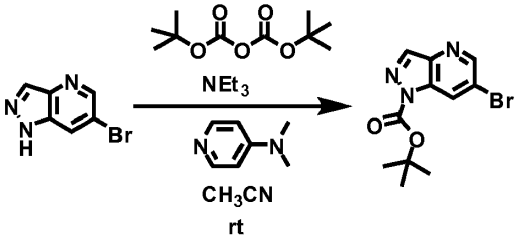
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-cloropiridina al calentar la mezcla de ácido 3,4-(metilenodioxi)fenil borónico (3,0 g, 18,1 mmol), 3-bromo-2-cloropiridina (4,2 g, 1,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,2 g, 1,0 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (27 mL, 54 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL) en atmósfera de argón durante 12 h. La LC/MS indicó tres productos. El concentrado bruto que se obtuvo después del procesamiento extractivo se disolvió en CH_2Cl_2, se adsorbió sobre gel de sílice y se secó. La purificación posterior mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 120 g, gradiente de disolvente de elución 30-70 % EtOAc/hexanos después de cargar el polvo seco) proporcionó 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-cloropiridina como un sólido blanco 2,3 g, (38 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,38 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 2,0 y 7,6 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,9 Hz), 6,07 (s, 2H LCMS: rt 7,27 min (A), pureza 96 %, MS (m/e) 234 (MH^+).

Ejemplo 14 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol



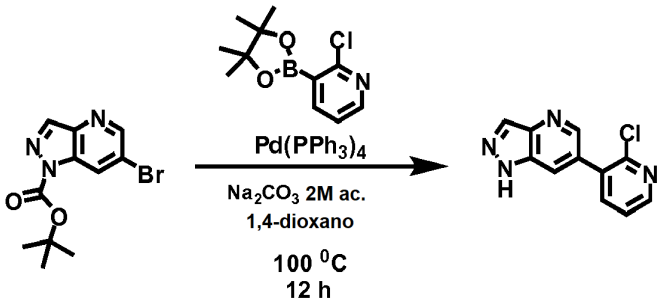
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol al calentar la mezcla de 6-bromo-1-metil-1H-indazol (2,0 g, 9,5 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (2,2 g, 9,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,54 g, 0,46 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (14 mL, 28 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) en atmósfera de argón durante 12 h. Después del procesamiento extractivo según se describió en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol con CH_2Cl_2 y la purificación del concentrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 30-50 % EtOAC/hexanos después de la carga en seco del concentrado absorbido en gel de sílice) se proporcionó 6-(-2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol como un sólido blanco (1,8 g, 77 %).^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, J = 2,0 y 7,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz),7,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,06 (s, 3H). LCMS: rt 6,80 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 244 (MH^+).

Ejemplo 15 (Referencia) 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



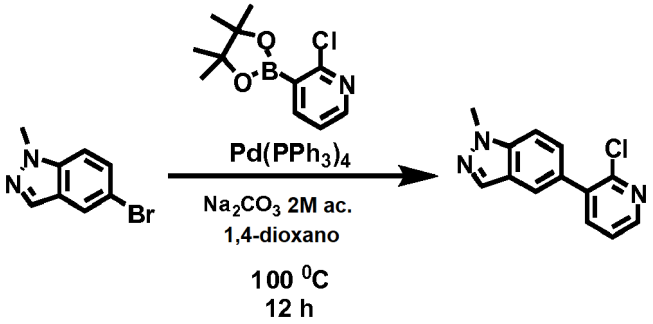
De manera análoga a la preparación de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se hizo reaccionar 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,0 g, 10,10 mmol) con dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,8 g, 13,10 mmol), NEt_3 (1,44 g, 2,0 mL, 14 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina en acetonitrilo (20 mL) durante 3h. El procesamiento según se describió anteriormente en la preparación de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo proporcionó el producto deseado de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butil como un sólido marrón (2,8 g, 93 %).

Ejemplo 16 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



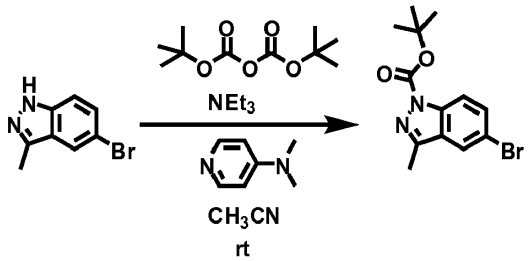
Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina al calentar la mezcla de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,4 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (2,2 g, 9,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (610 mg, 0,52 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (12 mL, 24 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Después del procesamiento de la mezcla de reacción de manera similar a 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina se proporcionó 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido cristalino blanquecino. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,50 (s, 1H), 8,57 (app s, 1H), 8,48 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,7 Hz). LCMS: rt 4,50 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 231 (MH^+).

Ejemplo 17 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol



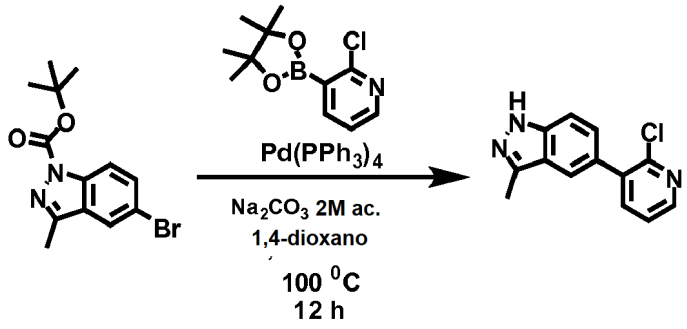
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-1-metil-1H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,2 g, 5,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (270 mg, 0,23 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (6 mL, 12 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) en atmósfera de argón durante 12 h. Después del procesamiento según se describió en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol y la purificación del concentrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 30-50 % EtOAC/hexanos después de la carga en seco del concentrado absorbido en gel de sílice) se proporcionó 5-(-2-cloropiridin-3-il)-1metil-1H-indazol como un sólido blanco (0,84 g, 73 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,41 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,83 (app t, 1H, J = 0,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 0,6 y 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,07 (s, 3H). LCMS: rt 6,73 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 244 (MH^+).

Ejemplo 18 (Referencia) 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



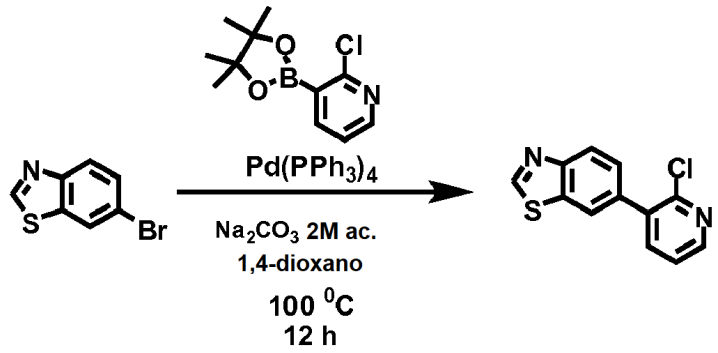
De manera análoga a la preparación de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo al hacer reaccionar 5-bromo-3-metil-1H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 6,4 mmol), NEt_3 (0,72 g, 1,0 mL, 7,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,57 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó por succión para proporcionar 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,10 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 1,8 y 9,1 Hz), 2,49 (s, 3H), 1,61 (s, 9H). LCMS: 97 %, MS (m/e) 254 (MH^+-*t*-Bu).

Ejemplo 19 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-3-metil-1H-indazol



Se sintetizó 5-(2-cloropiridin-3-il)-3-metil-1H-indazol de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,3 g, 5,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (390 mg, 0,33 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Después del procedimiento de procesamiento y purificación usado en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol se proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)-3-metil-1H-indazol (0,52, 43 %) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 12,75 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz), 2,49 (s, 3H). LCMS: rt 6,28 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 244.

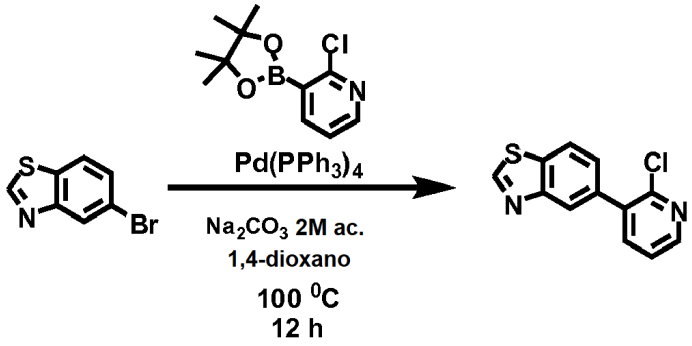
Ejemplo 20 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol



Se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol de manera análoga a 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 6-bromobenzo[d]tiazol (2,0 g, 9,3 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (2,7 g, 11,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,43 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (14 mL, 28 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se concentró al final la reacción (12 h) y se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL/100 mL). Las capas orgánicas

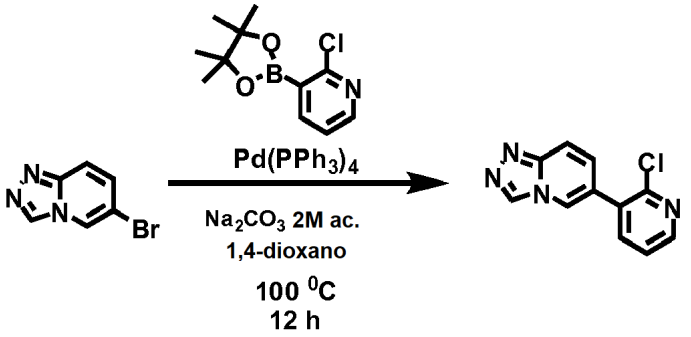
mezcladas se agitaron con $MgSO_4$ y Celite® durante 30min. La suspensión se filtró por succión y se concentró mediante un evaporador rotatorio al vacío. El concentrado bruto que se disolvió en CH_2Cl_2, se adsorbió sobre gel de sílice y se secó. El polvo seco obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 30-70 % EtOAc/hexanos).Se obtuvo 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol (1,9 g, 82 %) como un sólido blanco después de la concentración de las fracciones de producto. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 9,46 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz). LCMS: rt 6,71 min (A), pureza 99 %,MS (m/e) 247.

Ejemplo 21 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol



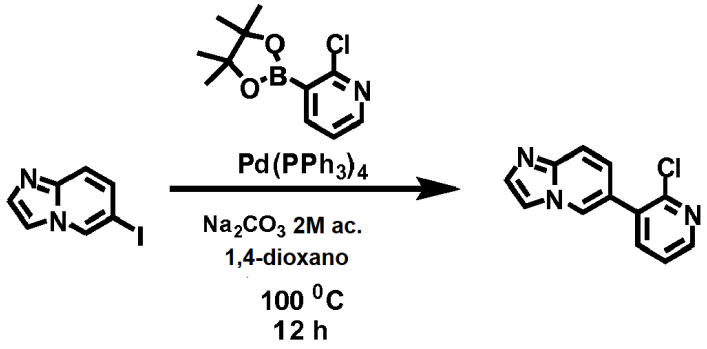
Se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol de manera similar a 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol al calentar la mezcla de 5-bromobenzotiazol (1,0 g, 4,67 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,34 g, 5,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (250 mg, 0,22 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). Después del protocolo de procesamiento y purificación usado en la preparación de 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol se proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol como un sólido blanco (820 mg, 70 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 9,46 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H, J = 2,0 y 4,9 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,17 (app s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), LCMS: rt 6,73 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 247.

Ejemplo 22 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



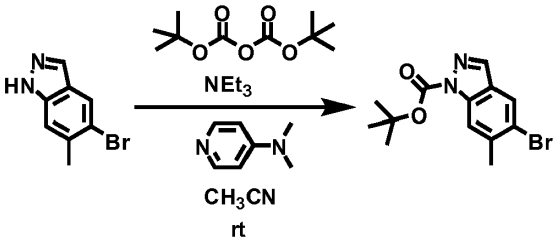
Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina de manera similar a 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]triazol] a partir de 6-bromo[1,2,4]triazolo[4,3a]piridina (1,0 g, 5,0 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,45 g, 6,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg, 0,26 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). El procesamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo mediante etapas secuenciales de concentrar la mezcla de reacción, extracción con CH_2Cl_2, secado sobre $MgSO_4$/ Celite®, filtración y concentración. El residuo bruto obtenido de este modo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y la disolución homogénea se agitó con 50 % EtOAc/hexanos (40 mL). El precipitado blanquecino resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,68 g, 58 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,29 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,4 y 9,7 Hz). LCMS: rt 3,90 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 231 (MH^+).

Ejemplo 23 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina



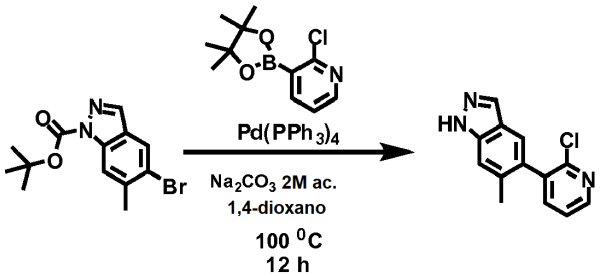
Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina de manera similar a 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]triazol] a partir de 6-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 4,1 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,2 g, 5,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (250 mg, 0,22 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 12 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). El procesamiento de la mezcla de reacción se llevó a cabo mediante etapas secuenciales de concentrar la mezcla de reacción, extracción con CH_2Cl_2, secado sobre $MgSO_4$/ Celite®, filtración y concentración. El residuo bruto se agitó en 50 % EtOAc/hexanos (40 mL). El precipitado blanco resultante se filtró y se secó para proporcionar 6-(2-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,52 g, 55 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,73 (dd, 1H, J = 0,8 y 1,8 Hz), 8,47 (dd, 1H, J = 2,0 y 4,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 2,0 y 7,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz),7,63 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), Hz). LCMS: rt 3,16 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 230 (MH^+).

Ejemplo 24 (Referencia) 5-bromo-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



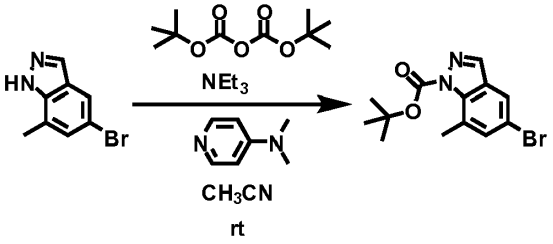
De manera análoga a la preparación de 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó 5-bromo-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo al hacer reaccionar 5-bromo-6-metil-1H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 6,4 mmol), NEt_3 (0,72 g, 1,0 mL, 7,2 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,57 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener el producto deseado (1,4 g, 95 %). ^{1}H LCMS: 97 %, MS (m/e) (MH^+-*t*-Bu).

Ejemplo 25 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol



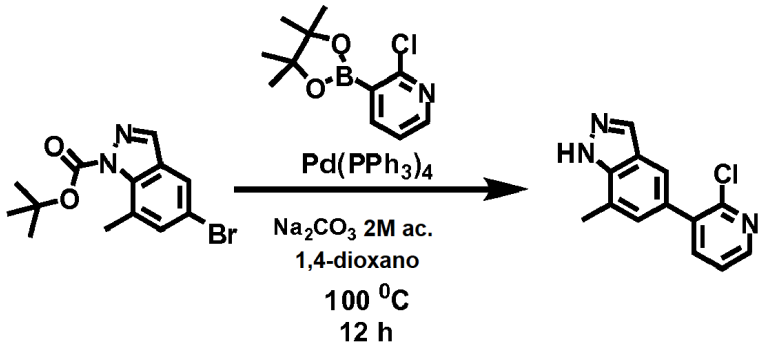
Se sintetizó 5-(2-cloropiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,5 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,4 g, 5,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (370 mg, 0,32 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Después del procedimiento de procesamiento y purificación usado en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol se proporcionó 5-(2-cloropiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol como un sólido blanco (780 mg, 67 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,02 (s, 1H), 8,44 (dt, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dt, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). LCMS: rt 6,30 min (A), pureza 98 %, MS (m/e) 244.

Ejemplo 26 (Referencia) 5-bromo-7-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



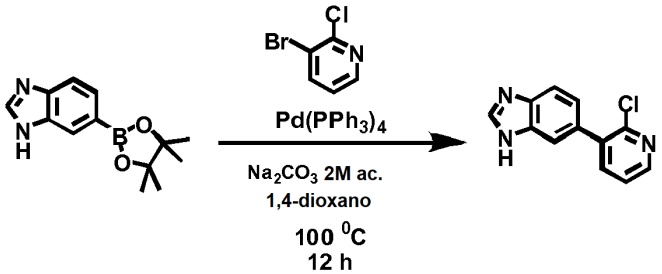
De manera análoga a la preparación de 5-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó 5-bromo-7-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo al hacer reaccionar 5-bromo-7-metil-1H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 6,4 mmol), NEt_3 (0,72 g, 1,0 mL, 7,2 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,57 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con 50 % EtOAc/hexanos (140 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1N ac., (15 mL), agua (2 X 50 mL), $NaHCO_3$ ac. (2 X 30 mL) y NaCl saturado ac. (30 mL) sucesivamente, se agitó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 5-bromo-7-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo como un líquido viscoso. El material obtenido de este modo se usó en la siguiente etapa.

Ejemplo 27 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol



Se sintetizó 5-(2-cloropiridin-3-il)-7-metil-1H-indazol de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-6-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,5 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,4 g, 5,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (370 mg, 0,32 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Después del procedimiento de procesamiento y purificación usado en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol se proporcionó un sólido blanco de 5-(2-cloropiridin-3-il)-7-metil-1H-indazol (840 mg, 73 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,28 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,11 (app d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 2,54 (s, 3H). LCMS: rt 6,41 min (A), pureza 98 %, MS (m/e) 244 (MH^+)

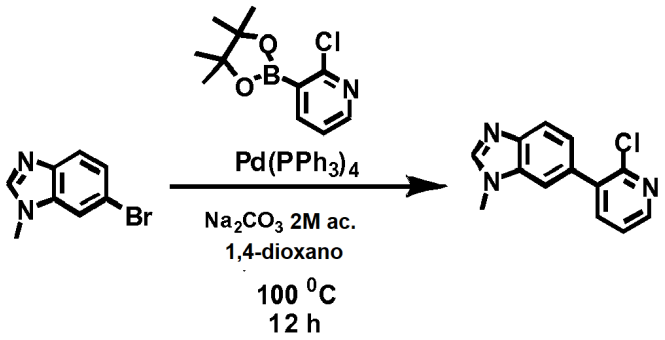
Ejemplo 28 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol



Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (0,70 g, 3,63 mmol), éster de pinacol de ácido 1H-bencimidazol-5-borónico (0,8 g, 3,27 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (4 mL, 8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL). Después del procesamiento extractivo con CH_2Cl_2 y la purificación del concentrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g, 3 % MeOH/EtOAC como disolvente de elución después de la carga en seco del concentrado absorbido en gel de sílice) se proporcionó 6-2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol (200 mg, 26 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6):

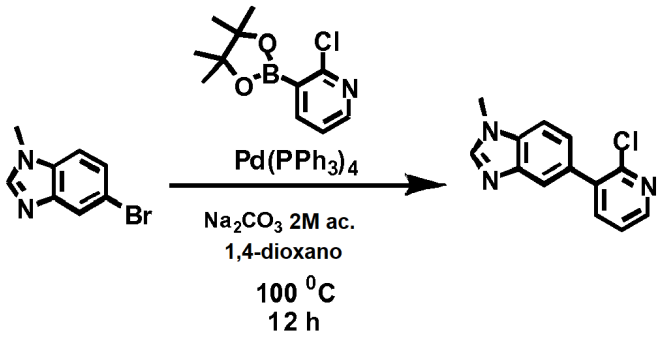
δ 12,57 (s, 1H), 8,95 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,9 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J = 4,9 y 7,6 Hz), 7,29-7,27 (app s, 1H). LCMS: rt 3,71 min (A), pureza 96 %, MS (m/e) 230 (MH^+).

Ejemplo 29 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol



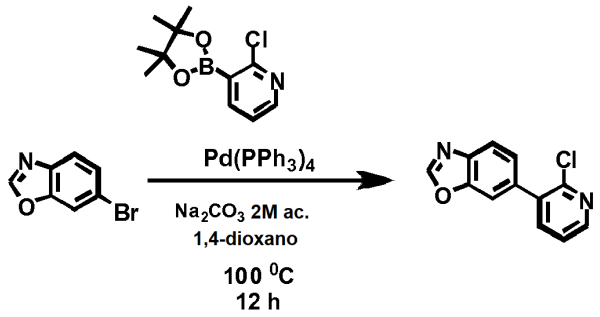
Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol de manera similar a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de 6-bromo-1-metil-1H-bencimidazol (1,0 g, 4,7 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,4 g, 5,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL). Después del procesamiento extractivo con CH_2Cl_2 y la purificación (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g, 3 % MeOH/EtOAc como disolvente de elución) se proporcionó un sólido blanquecino de 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol (430 mg, 36 %).^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,42 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,67 (app d, 1H, J = 0,7 Hz),7,53 (dd, 1H, J = J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 3,86 (s, 3H LCMS: rt 3,85 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 244 (MH^+)

Ejemplo 30 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol



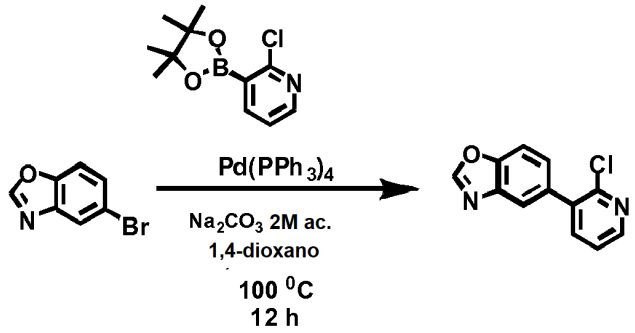
Se sintetizó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol de manera similar a la preparación de 6-(2-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,41 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,71 (app d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,5 Hz), 3,86 (s, 3H). LCMS: rt 3,86 min (A), pureza 93 %,MS (m/e) 244 (MH^+)

Ejemplo 31 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol



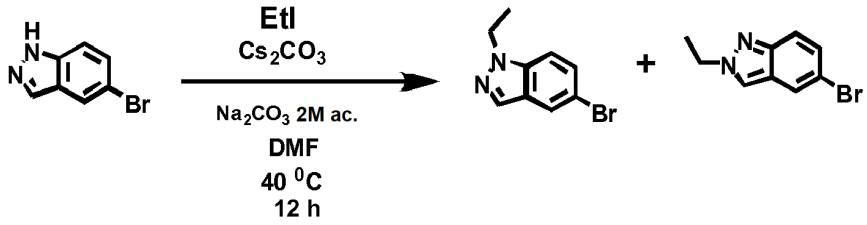
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol al calentar la mezcla de 6-bromo-benzoxazol (1,0 g, 5,1 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,5 g, 6,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,34 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Después del procesamiento extractivo con CH_2Cl_2 y la purificación (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g, 30-50 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución) se proporcionó un sólido blanquecino de 6-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol (440 mg, 37 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,82 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,5 Hz). LCMS: rt 5,93 min (B), pureza 99 %, MS (m/e) 231 (MH^+)

Ejemplo 32 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol



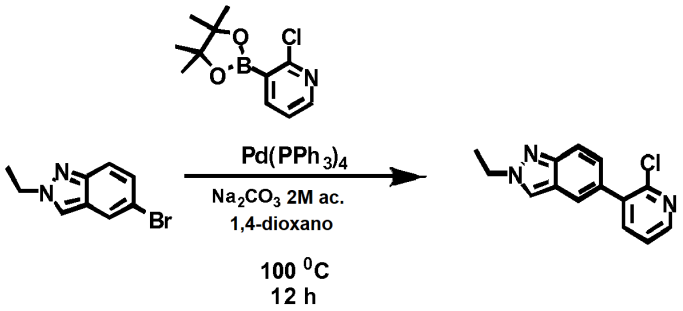
Se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol (310 mg, 25 %) de manera idéntica a la preparación de 6-(2-cloropiridin-3-il)benzoxazol. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,82 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,55-7,50 (m, 2H). LCMS: rt 5,96 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 231 (MH^+).

Ejemplo 33 (Referencia) Preparación de 5-bromo-1-etil-1H-indazol y 5-bromo-2-etil-2H-indazol



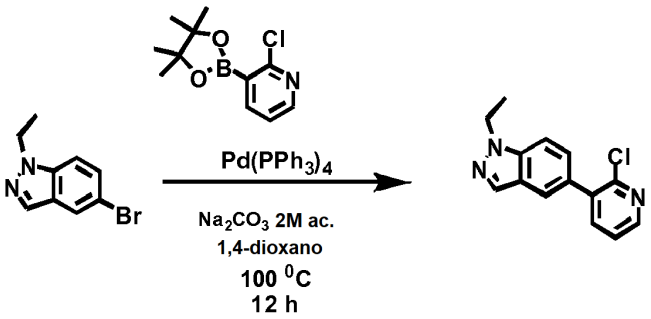
Se calentó una mezcla agitada de 5-bromo-1H-indazol (2,0 g, 10,1 mmol), yodoetano (2,0, 12,8 mmol), CS_2CO_3 (4,0 g, 12,27 mmol) en DMF seco a 40 °C durante 12 h en argón. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se lavó con agua y NaCl ac. sucesivamente. La capa orgánica recogida se agitó con $MgSO_4$ durante 10 min, se filtró y se concentró. Los regio-isómeros bien separados (en TLC) se aislaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (combiflash 0-30-50 % EtOAc/hexanos, 80 g). 5-bromo-1-etil-1H-indazol (1,2 g, líquido, 52 %). LCMS: rt 7,58 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 231 (MH^+). 5-bromo-2-etil-2H-indazol (900 mg, líquido, 39 %). LCMS: rt 6,98 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 227 (MH^+).

Ejemplo 34 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-2-etil-2H-indazol



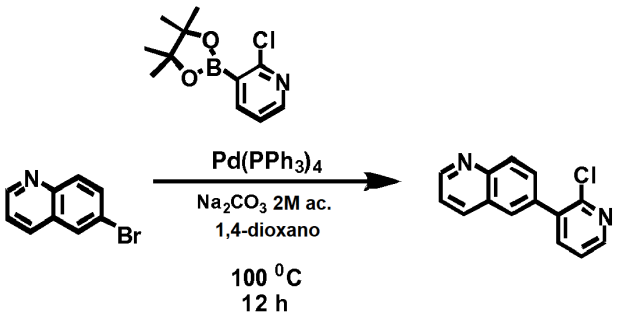
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)-2-etil-2H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-2-etil-2H-indazol (0,90 g, 3,98 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,1 g, 4,60 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg, 0,34 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (5 mL, 10 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL).Se aisló 5-(2-cloropiridin-3-il)-2-etil-2H-indazol (732 mg, 70 %) como un sólido blanquecino después del procesamiento y purificación mediante purificación en gel de sílice rápida. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,45 (s, 1H),8,40 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 4,9 y 7,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,46 (qt, 2H, J = 7,3 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,3 Hz). LCMS: rt 6,51 min (A), pureza 98 %, MS (m/e) 258 (MH^+).

Ejemplo 35 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-1-etil-2H-indazol



De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1-etil-1H-indazol al calentar la mezcla de 5-bromo-1-etil-1H-indazol (0,90 g, 3,98 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,1 g, 4,60 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg, 0,34 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (5 mL, 10 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL).Se aisló 5-(2-cloropiridin-3-il)-1-etil-1H-indazol (842 mg, 82 %) como un sólido blanquecino después del procesamiento y purificación en gel de sílice rápida. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,41 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,83 (app t, 1H, J = 0,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 0,6 y 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,46 (qt, 2H, J = 7,3 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,3 Hz). LCMS: rt 5,46 min (B), pureza 97 %, MS (m/e) 258 (MH^+).

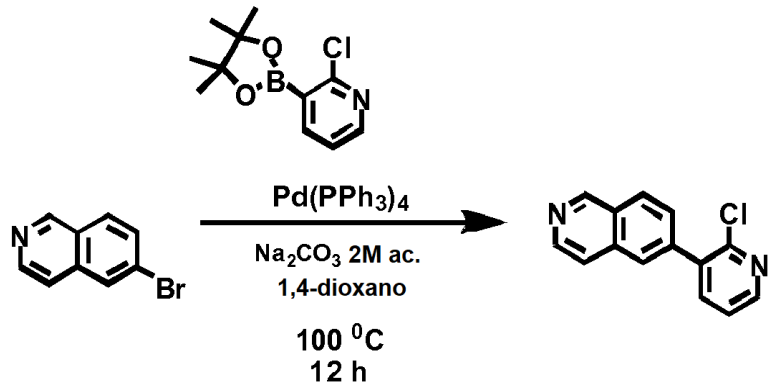
Ejemplo 36 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina



De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina al calentar la mezcla de 6-bromoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,5 g, 6,20 mmol), Pd(PPh3)4 (330 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL).Se aisló 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina como un sólido blanco (670 mg) después del procesamiento extractivo con CH_2Cl_2 y la

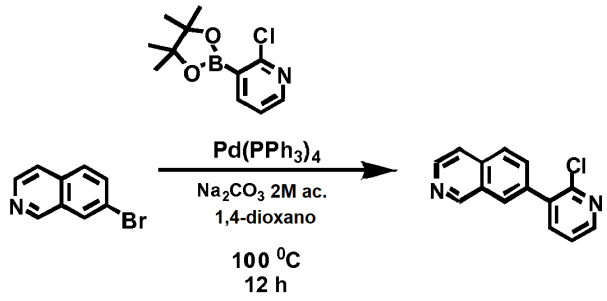
purificación mediante purificación en gel de sílice rápida. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,95 (dd, 1H, J = 1,2 y 4,4 Hz), 8,49 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz),8,43 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11-8,09 (app m, 2H), 8,01 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,8 Hz), 7,61-7,55 (m, 2H). LCMS: rt 4,13 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 241 (MH^+).

Ejemplo 37 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)isoquinolina



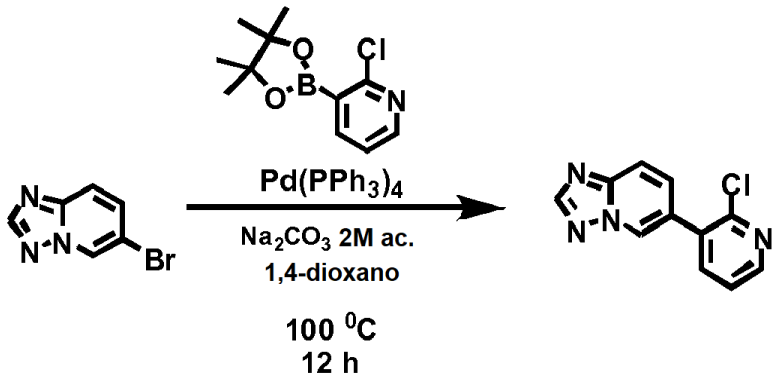
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina al calentar la mezcla de 6-bromoisoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,5 g, 6,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL).Se aisló 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina como un sólido blanco (670 mg, 57 %) después del procesamiento y la purificación mediante purificación en columna de gel de sílice rápida. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 9,37 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H, J = 1,4 y 5,5 Hz), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dt, 1H, J = 1,2 y 7,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 0,4 y 8,5 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,3 Hz). LCMS: rt 4,01 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 241 (MH^+).

Ejemplo 38 (Referencia) 7-(2-cloropiridin-3-il)isoquinolina



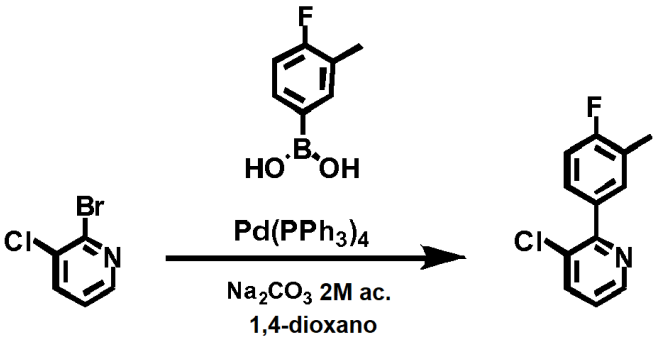
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 7-(2-cloropiridin-3-il)isoquinolina al calentar la mezcla de 7-bromoisoquinolina (1,0 g, 4,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,5 g, 6,20 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (7 mL, 14 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL).Se aisló 6-(2-cloropiridin-3-il)quinolina como un sólido blanco (820 mg, 70 %) después del procesamiento con CH_2Cl_2 y la purificación en columna rápida de gel de sílice. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,49 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz). LCMS: rt 3,96 min (A), pureza 95 %, MS (m/e) 241 (MH^+).

Ejemplo 39 (Referencia) 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



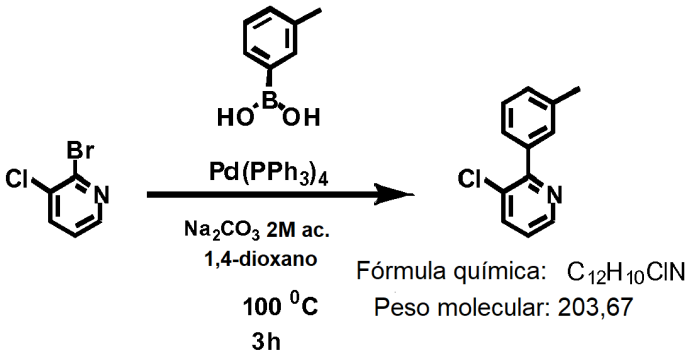
Se sintetizó 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de manera similar a 6-(2-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol a partir de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 5,0 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,45 g, 6,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg, 0,26 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). Después del procesamiento, el residuo bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se agitó con 50 % EtOAc/hexanos (40 mL). El precipitado blanquecino resultante se filtró y se secó para proporcionar 6-(2-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,68 g, 58 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 9,18 (dd, 1H, J = 0,86and 1,7 Hz), 8,57 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,9 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 2,0 y 7,8 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 0,9 y 9,1 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 1,7 y 9,1 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz). LCMS: rt 5,00 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 231.

Ejemplo 40 (Referencia) 3-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridina



Se sintetizó 3-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridina de manera análoga a las condiciones de reacción usadas en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de ácido 4-fluoro-3-metilfenil borónico (1,0 g, 6,5 mmol), 2-bromo-3-cloropiridina (1,4 g, 7,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,45 g, 0,38 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL) en atmósfera de argón durante 3 h. Después de procesar la mezcla de reacción, según se describió en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, el concentrado bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida [Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 10-30 % EtOAC/hexanos después de la carga en estado líquido en la columna] para obtener 3-cloro-2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridina como un sólido blanco (790 mg, 54 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,60 (dd, 1H, J = 1,4 y 4,7 Hz),Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 1,4 y 8,2 Hz), 7,57 (app d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 4,7 y 8,2 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 2,28 (s, 3H). LCMS: 97 %, MS (m/e) 222.

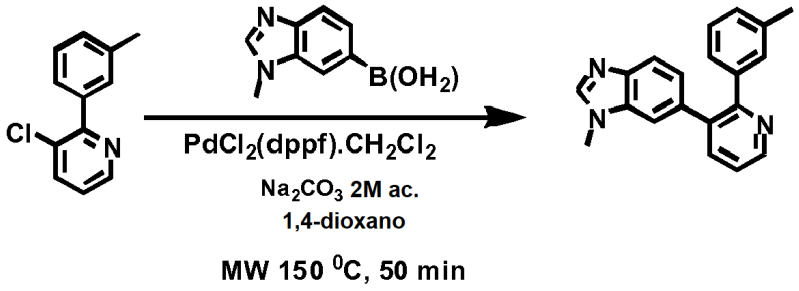
Ejemplo 41 (Referencia) 3-cloro-2-(3-metilfenil)piridina



Fórmula química: $C_{12}H_{10}ClN$
Peso molecular: 203,67

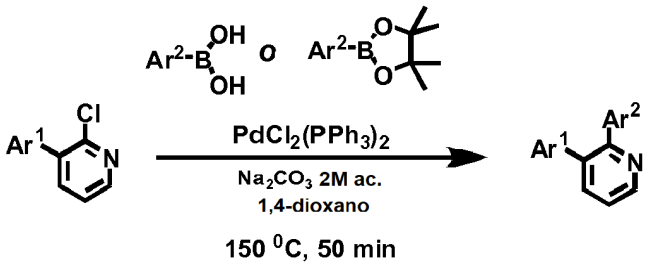
Se sintetizó 3-cloro-2-(3-metilfenil)piridina de manera análoga a las condiciones de reacción usadas en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol al calentar la mezcla de ácido 3-metilfenil borónico (1,76 g, 12,9 mmol), 2-bromo-3-cloropiridina (2,7 g, 14,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,9 g, 0,77 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (16 mL, 32 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL) en atmósfera de argón durante 3 h. Después de procesar la mezcla de reacción, según se describió en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, el concentrado bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida [Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 10-30 % EtOAC/hexanos después de la carga en estado líquido en la columna] para obtener 3-cloro-2-(3-metilfenil)piridina (1,62 mg, 61 %) como un líquido transparente. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,60 (dd, 1H, J = 1,4 y 4,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, J= 1,4 y 8,2 Hz), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,25 (app d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,36 (s, 3H). LCMS: 97 %, MS (m/e) 204.

Ejemplo 42 (Referencia) 1-metil-6-(2-m-tolilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (Compuesto 186)



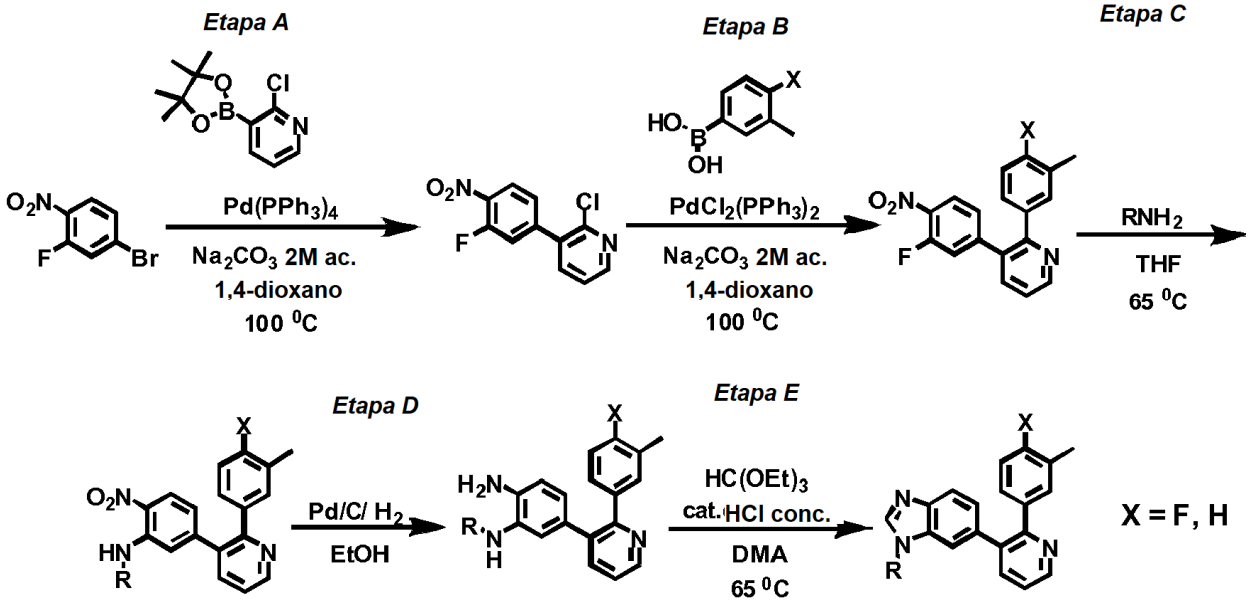
Se transfirió 1,4-dioxano (3 mL) a un vial para microondas (Smith Creator®) que contenía 3-cloro-2-(3-metilfenil)piridina (100 mg, 0,49 mmol), ácido 1-metil-1H-bencimidazol borónico (95 mg, 0,54 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$. CH_2Cl_2 (35 mg, 0,042 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (0,6 mL, 1,2 mmol). Se burbujeó una corriente lenta de argón a través de la disolución roja heterogénea mientras se agitaba la mezcla de reacción. El vial se tapó y calentó en una microondas a 150 °C durante 50 min. El progreso de la reacción se analizó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Posteriormente, las fracciones del producto se concentraron, se diluyeron con agua, se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1, 15 mL) y se dejó congelar mediante enfriamiento externo en hielo seco/acetona. La liofilización del residuo congelado resultó en un sólido blanquecino de 1-metil-6-(2-m-tolilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,64 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,90 (app d, 1H, J = 6,7 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 8,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -114,29 (s). LCMS: rt 3,16 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 300 (MH^+).

Ejemplo 44 (Referencia) Método sintético general B:

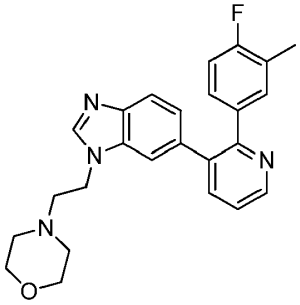


Se transfirió 1,4-dioxano (3 mL) a un vial para microondas (Smith Creator®) que contenía 2-cloro-3-arilpiridina (1 eq.), ácido arilborónico/o éster de pinacol respectivo (1,2-1,3 eq.). $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 eq.) y Na_2CO_3 2M ac. (2,2 eq.). Se burbujeó una corriente lenta de argón a través de la disolución heterogénea mientras se agitaba la mezcla de reacción. El vial se tapó y calentó en una microondas a 150 °C durante 50 min. El progreso de la reacción se analizó mediante LC/MS. Al finalizar el calentamiento con microondas, la mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Posteriormente, las fracciones del producto se concentraron, se diluyeron con agua, se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró para refinar y se concentró. El concentrado se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1, 15 mL) y se dejó congelar mediante enfriamiento externo en hielo seco/acetona. La liofilización del residuo congelado proporcionó análogos respectivos para caracterización adicional.

Ejemplo 45 (Referencia) Esquema sintético hacia la preparación de 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(sutituido)-1H-benzo[d]imidazol



Ejemplo 46 (Referencia) 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol (Compuesto 35)



Etapa C: 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina

A una disolución de 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(3-fluoro-4-nitrofenil)piridina (100 mg) en 2 mL de THF se agregaron 2-morfolinoetanamina (64 uL) y K_2CO_3 (76 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas en un vial sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró mediante evaporación rotativa al vacío y se dividió el concentrado entre CH_2Cl_2/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo bruto de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

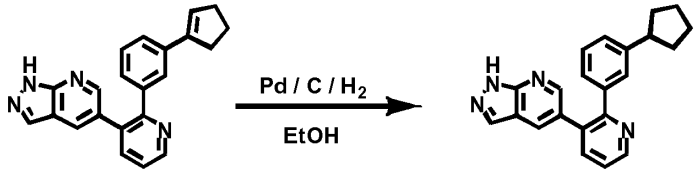
Etapa D: 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina

El residuo anterior de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina se disolvió en 2 mL de EtOH y se cargó con Pd/C (25 mg) y la reacción se hidrogenó durante toda la noche en una atmósfera de globo de hidrógeno. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó. Posteriormente, la sustancia bruta que contenía 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina se usó en la siguiente sin purificación adicional.

Etapa E: 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol

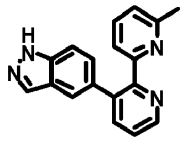
Al residuo anterior que contenía 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-2-nitrobencenamina se agregó DMA (1 mL), ortoformiato de trietilo (250 uL) y se trató con una gota de HCl concentrado. La disolución homogénea se calentó a 65 °C durante 15 horas en un vial sellado. La reacción se enfrió y los componentes volátiles se retiraron con una corriente de gas nitrógeno. El residuo se trituró con $NaHCO_3$ ac., el sólido resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC para proporcionar 25 mg del producto 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol deseado.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,58 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,75 (m, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,55 - 3,36 (m, 4H), 2,44 - 2,15 (m, 6H), 2,06 (s, 3H). MS (m/e): 417 (MH^+).

Ejemplo 58 (Referencia) 5-(2-(3-ciclopentilfenil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Compuesto 171)



Se hidrogenó 5-(2-(3-ciclopentenilfenil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (130 mg) con Pd/C (15 mg) en EtOH (15 mL) durante un período de 10 h en un globo de H_2 después de desgasificar y volver a llenar el matraz con el hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(2-(3-ciclopentilfenil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como un sólido blanco.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,84 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,16 (app s , 2H), 8,14 (app s, 1H), 7,89 (app t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23 (app s, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,80 (c, 1H, J = 8,2 Hz), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 4H), 1,17-1,07 (m, 2H). LCMS: rt 5,13 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 341 (MH^+).

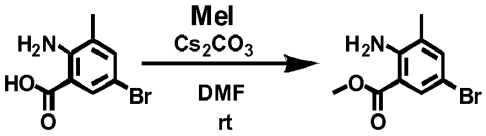
Ejemplo 59 (Referencia) 5-(2-(6-metilpiridin-2-il)piridin-3-il)-1H-indazol (Compuesto 116)



Un vial con una tapa de teflón perforable que contenía un agitador magnético se cargó con 5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]-1H-indazol (0,2 g, 0,87 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,03 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (XPHOS, 60 mg, 0,13 mmol) en atmósfera de argón. Se agregó bromuro de 6-metil-2-piridilzinc (0,5 M en THF, 4,0 mL, 2 mmol) a los reactivos indicados anteriormente y se desgasificaron al vacío. Después de tres ciclos de desgasificación, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C en argón. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con sal de Rochelle (5 ml) y se concentró para retirar los componentes volátiles. La disolución acuosa concentrada se diluyó con EtOAc (30 mL) y se separó la capa orgánica. La disolución acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. (10 mL), se agitaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron a través de una almohadilla de Florosil/celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se concentraron, se diluyeron con agua y se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. El sólido resultante formado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 5-(2-(6-metilpiridin-2-il)piridin-3-il)-1H-indazol (118 mg, 47 %) como un sólido blanco.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,01 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 0,8 y 4,7 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,57 (app d, 2H, J = 8,5

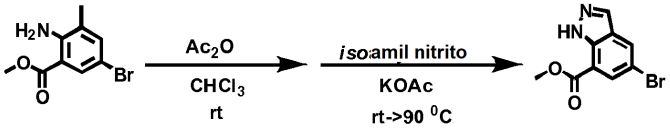
Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,9 y 7,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,15 (s, 3H). LCMS: rt 2,13 min (B), pureza 97 %, MS (m/e) 287 (MH^+).

Ejemplo 60 (Referencia) 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo



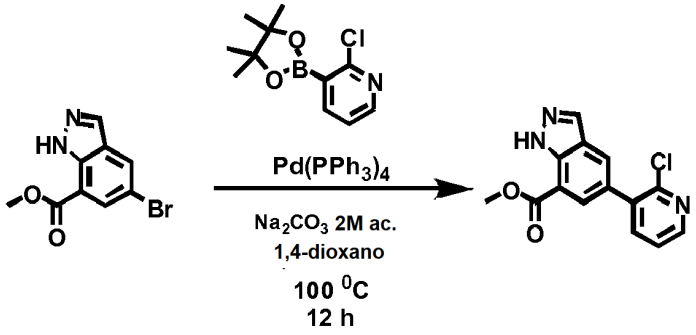
Se agitó ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico (5,0 g, 21,7 mmol) en DMF seco (35 mL) con Cs_2CO_3 (10,62 g, 32,6 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Se agregó yodometano (3,4 g, 1,5 mL, 23,95 mmol) en DMF seco (7 ml) por goteo a la mezcla de reacción en agitación indicada anteriormente durante un período de 30 min y la reacción continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se agitó para observar la suspensión heterogénea. El sólido morado se recogió por filtración y se secó para obtener 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4,72 g, 89 %).^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 7,67 (app d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,34 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LCMS: rt 7,98 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 245 (MH^+).

Ejemplo 61 (Referencia) 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo



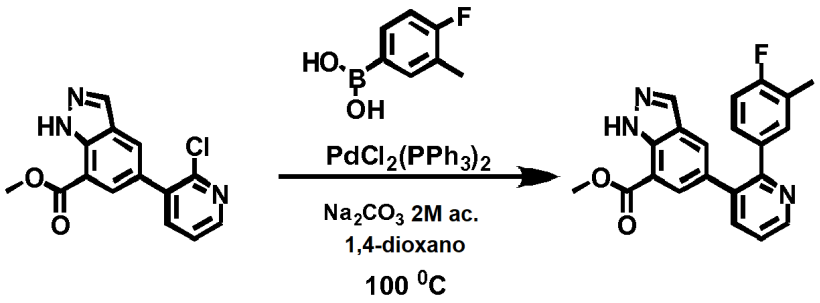
Se agregó anhídrido acético (4,5 g, 4,1 mL, 44 mmol) por goteo a la disolución homogénea de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4,72 g, 19 mmol) en cloroformo (55 mL) durante un período de 20 min a temperatura ambiente y se dejaron en agitación durante 1 h. Se agregaron acetato de potasio (5,7 g, 58 mmol) y nitrato de isoamilo (6,6 g, 7,6 mL, 57 mmol) de una vez a la mezcla de reacción en nitrógeno. La mezcla de reacción transparente se volvió oscura después del calentamiento a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después del reflujo durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua y se agitó. El sólido beis formado se recogió mediante filtración y se secó para obtener 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (2,1 g, 42 %).^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,95 (s, 3H). LCMS: rt 6,86 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 255 (MH^+).

Ejemplo 62 (Referencia) 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo



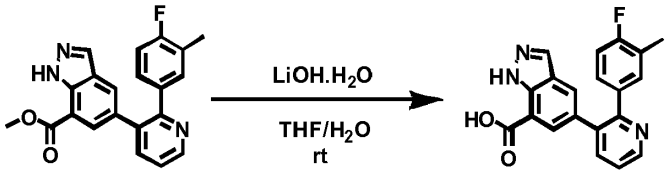
De manera análoga a la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol, se preparó 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo al calentar la mezcla de 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridina borónico (1,9 g, 7,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (540 mg, 0,46 mmol) y Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL). Se aisló 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco (920 mg, 41 %) después del procesamiento y la purificación generalizados en la preparación de 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,41 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,3 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: rt 6,41 min (A), pureza 95 %, MS (m/e) 288 (MH^+)

Ejemplo 63 (Referencia) 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (Compuesto 190)



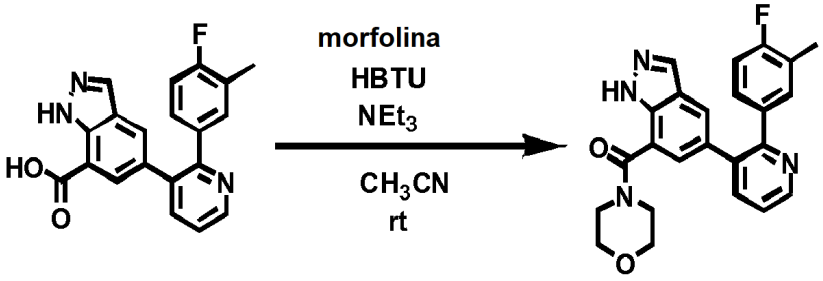
Un matraz de fondo redondo con una sola boca (100 mL) equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 5-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (0,88 g, 3,0 mmol), ácido 4-fluoro-3-metilfenil borónico (0,56 g, 3,63 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_4$ (214 mg g, 1,0 mmol), 1,4-dioxano (75 mL) y Na_2CO_3 2M ac. (4,2 mL, 8,4 mmol) en atmósfera de argón. El septo de caucho se reemplazó con un condensador de reflujo que contenía una llave de paso de tres vías. A continuación, el sistema se vació tres veces y se volvió a llenar con argón y se calentó externamente a 100 °C (baño de aceite) durante 48h. La mezcla de reacción heterogénea se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar los componentes volátiles mediante el evaporador rotatorio. El matraz con el concentrado bruto se cargó con cloroformo (100 mL)/agua (30 mL) y se agitó. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (75 mL). Las capas orgánicas combinadas se agitaron sobre $MgSO_4$/Celite® durante 20 min, se filtraron por succión y la torta de filtro se lavó con cloroformo (30 mL). El filtrado recogido se concentró y purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice [Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® (24 g), gradiente de elución con disolvente 30-50 % EtOAc/hexanos] para obtener 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (420 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,1 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H, J = 0,5 y 4,7 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,45-7,34 (app m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,96-6,85 (m, 2H), 2,11 (s, 3H). ^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -118,91. LCMS: rt 5,23 min (A), pureza 93 %,MS (m/e) 362 (MH^+).

Ejemplo 64 (Referencia) ácido 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxílico (Compuesto 195)



Se saponificó 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,55 mmol) mediante LiOH (0,12 g,) en THF/H_2O (1:1, 8 mL) durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, se diluyó con agua (4 mL) y se neutralizó mediante la adición de HCl 2N ac. El sólido formado después de la neutralización se filtró y se secó por succión para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (220 mg).^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,15 (s, 1H),8,67 (app dd, 1H, J = 1,4 y 4,7 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,38 (d, 1H, 7,6 Hz), 6,93-6,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -118,43(s). LCMS: 97 %, MS (m/e) 348 (MH^+).

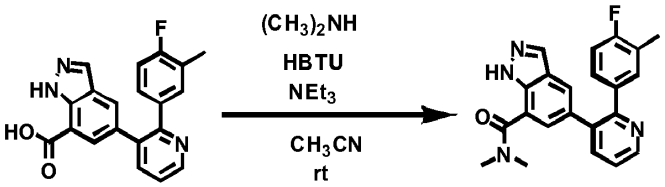
Ejemplo 65 (Referencia) (5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)(morfolino)metanona (Compuesto 196)



Un vial tapado que contenía una barra de agitación se cargó con ácido 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), HBTU (140 mg, 0,36 mmol), morfolina (29 mg , 0,03 mL, 0,34 mmol),

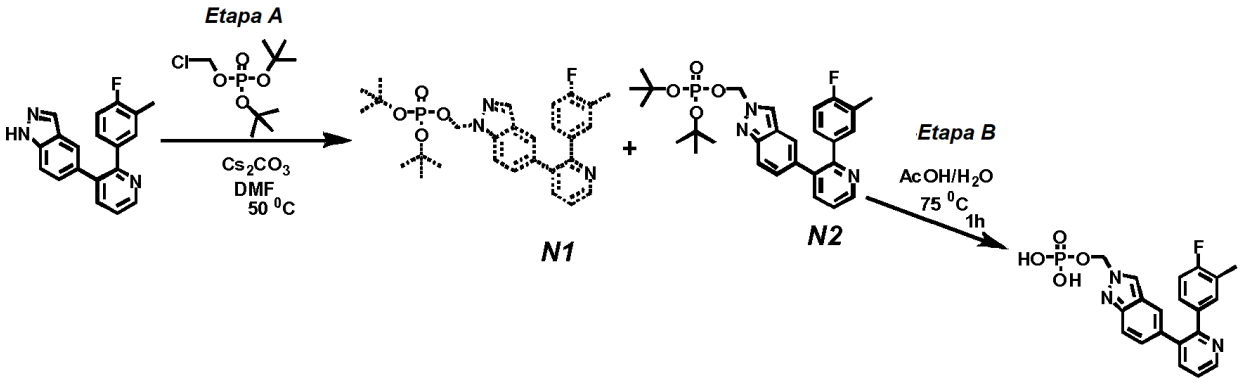
NEt_3 (57 mg, 0,08 mL, 0,57 mmol) y acetonitrilo (3 ml) sucesivamente y el contenido se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (15 mL)/H_2O (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentraron, se diluyeron con agua y se neutralizaron con disolución de Na_2CO_3 ac. El precipitado blanco resultante se filtró y se secó para obtener (5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)(morfolino)metanona.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,27 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 4,9 y 7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,97-6,88 (m, 3H), 3,62-3,42 (m, 8H), 2,10 (s, 3H).^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -118,69 (s). LCMS: rt 4,45 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 417 (MH^+).

Ejemplo 66 (Referencia) 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 203)



Se preparó 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indazol-7-carboxamida de manera análoga a la preparación de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)(morfolino)metanona mediante la reacción de dimetil amina (0,55 mL, 1,1 mmol, 2M en THF) con ácido 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-7-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), HBTU (140 mg, 0,36 mmol), NEt_3 (57 mg, 0,08 mL, 0,57 mmol) en acetonitrilo (4 mL). El procesamiento extractivo con posterior procedimiento de purificación mediante HPLC preparativa y neutralización según se describieron anteriormente proporcionaron la 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indazol-7-carboxamida deseada como un sólido blanco.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 13,05 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 1,4 y 7,6 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 4,7 y 7,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,95-6,89 (app m. 2H), 2,93 (s a, 3H), 2,57 (s a, 3H), 2,09 (s, 3H).^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -118,91. LCMS: rt 4,63 min (A), pureza 97 %, MS (m/e) 375 (MH^+).

Ejemplo 67 (Referencia) [5-(2-(4-fluoro-3metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil dihidrógeno fosfato (Compuesto 172)



Etapa A: [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil fosfato de di-*terc*-butilo.

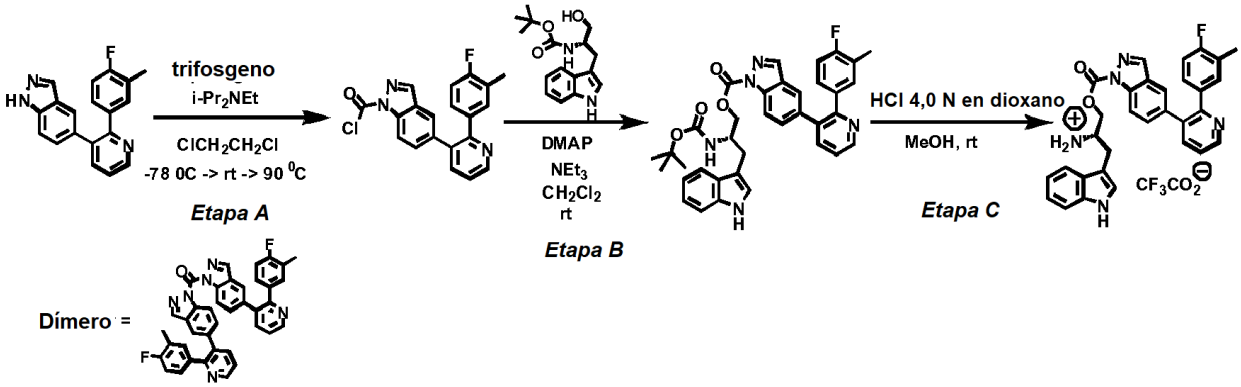
Se agregó di-*terc*-butilfosfato de clorometilo preparado recientemente (93 % puro, 0,5 g, 1,93 mmol) disuelto en DMF anhidro (1 mL) en una porción a una mezcla en agitación heterogénea de 5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]-1H-indazol (0,5 g, 1,65 mmol), carbonato de cesio (0,64 g, 1,96 mmol) y DMF (3 mL) a temperatura ambiente en argón. El contenido se calentó a 50 °C y el progreso de la reacción se monitorizó mediante LC/MS. Después de 24 h, el análisis de la reacción indicó el consumo de 5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]-1H-indazol (3 %) con la generación de la mezcla de producto regio-isomérica alquilada de [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil fosfato de di-*terc*-butilo (*N2*, 28 %) y [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il]metil fosfato de di-*terc*-butilo (*N1*, 60 %). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), después del enfriamiento hasta temperatura ambiente se agitó durante 10 min y se filtró por succión. La torta de filtro se lavó con EtOAc (15 mL) y se descartó. Después de la dilución del filtrado con H_2O (20 mL)/t-BuOMe (30 mL), la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con una mezcla de t-BuOMe/EtOAc (1/1, 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado ac. (30 mL), se agitaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado resultante se evaporó al vacío mediante el evaporador rotatorio (temperatura del baño de agua 26-28 °C). El producto bruto (1,2 g) se sometió a purificación mediante cromatografía rápida

[Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g (pretratada con NEt_3 al 5 % en EtOAC/hexanos al 30 % con posterior lavado con EtOAc/hexanos al 30 %), gradiente de disolvente de elución 30/50/60/90 % de EtOAC/hexanos después de la carga en estado líquido en la columna]. La concentración de las fracciones mediante el evaporador rotatorio al vacío proporcionó el N2-regio-isómero menor deseado, [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metilfosfato de di-*terc*-butilo, como un material viscoso (110 mg, 12 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,63 (dd, 1H, J = 1,7 y 4,7 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 4,5 y 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,0 y 7,6 Hz), 7,01-6,85 (m, 3H), 6,10 (d, 2H, $^3J_{PH}$ = 11 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,34 (s, 18 Hz). ^{31}P RMN (DMSO-d6): δ -11,9. LCMS: 94%, MS (m/e) 526 (MH^+).

Etapa B: [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil dihidrógeno fosfato

Se disolvió [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil fosfato de di-*terc*-butilo (N2, 100 mg, 0,21 mmol) en AcOH:H_2O (0,5 mL, 4:1) y la disolución homogénea transparente se calentó a 60 °C. Después de 1 h, el análisis de la mezcla de reacción por LC/MS indicó el consumo de 97 % de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil fosfato de di-*terc*-butilo que llevó al producto deseado de [5-(2-(4-fluoro-3-methilphenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]methil dihidro fosfato (AUC 85 %). En esta etapa, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se filtró para refinamiento mediante succión. La concentración del filtrado mediante el evaporador rotatorio al vacío (temp. de baño de agua 26-28 °C) resultó en un líquido viscoso espeso que se diluyó con acetona (7 mL). La suspensión heterogénea blanca se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetona (25 mL) y se secó por succión durante un período de 1 h. La torta de filtro recogida se procesó adicionalmente al secarla al vacío alto sobre P_2O_5 durante 24 h para proporcionar [5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il]metil dihidrógeno fosfato (63 mg, 71 %). ^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 8,64 (dd, 1H, J = 0,5 y 4,7 Hz), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,50-7,41 (app m, 3H), 7,00-6,88 (m, 3H), 6,05 (d, 2H, $^3J_{PH}$ = 10 Hz), 2,13 (s, 3H). ^{19}F RMN (DMSO-d6): δ - 118,60. ^{31}P RMN (DMSO-d6): δ -2,63. LCMS: 97 %, MS (m/e) 414 (MH^+).

Ejemplo 68 (Referencia) sal de ácido trifluoroacético de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilo (Compuesto 179)



Etapa A: cloruro de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carbonilo

Un matraz de fondo redondo con una sola boca con una barra de agitación se cargó con 5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]-1H-indazol (100 mg, 0,33 mmol) y trifosgeno (120 mg, 0,40 mmol). El matraz de reacción se tapó posteriormente con un septo con una entrada para nitrógeno. Se transfirió dicloroetano (3 mL) y se enfrió el matraz de reacción hasta -70 °C. Se agregó *i*-Pr_2NEt (80 mg, 0,11 mL, 0,60 mmol) por goteo a la mezcla de reacción anterior en agitación durante un período de 5 min y se dejó en agitación durante 15 min después de completar la adición. La suspensión heterogénea se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se calentó a 90 °C. El análisis de la reacción mediante LC/MS después de 18 h de calentamiento indicó la formación de cloruro de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carbonilo [rt 6,55 min (A), AUC 59 %] y bis(5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)metanona [dímero, rt 6,16 min (A), 27 %, MH+ 634]. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta secarse al vacío mediante evaporación rotatoria.

Etapa B: (*S*)-terc-butil-1-(5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxiloiloxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-ilcarbamato

Se agregaron *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-triptofanol (100 mg, 33 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol) y CH_2Cl_2 (3 mL) secuencialmente al concentrado anterior que contenía cloruro de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carbonilo en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La disolución en agitación heterogénea amarilla pálida resultante se trató con NEt_3 (0,5 mL) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción oscura transparente resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción indicó la formación

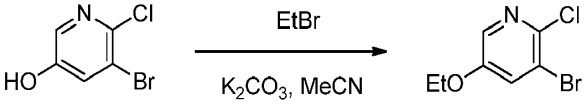
del producto deseado (*S*)-terc-butil-1-(5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxiloiloxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-ilcarbamato [rt 7,10 min (A), AUC 56 %) y el dímero [rt 6,16 min (A), 20 %, MH+ 634] con el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc/H_2O (30 mL/10 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 mL), se agitaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Sal de ácido trifluoroacético de 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilo

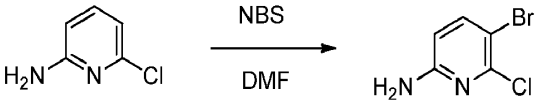
El concentrado anterior (220 mg) que contenía (*S*)-terc-butil-1-(5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxiloiloxi)-3-(1H-indol-3-il)propan-2-ilcarbamato disuelto en MeOH (2 mL) se trató con HCl 4,0 N (3 mL) a temperatura ambiente y se agitó la disolución homogénea resultante. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa que contenía TFA como modificador en la fase móvil de acetonitrilo/agua. Las fracciones del producto recogidas se dejaron congelar mediante enfriamiento externo en hielo seco/acetona. El residuo congelado se liofilizó para proporcionar 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol-1-carboxilato de (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propilo como un sólido blanquecino (67 mg, 0,33 %) como una sal de TFA.^{1}H RMN (DMSO-d6): δ 11,04 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s a, 3H), 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J =7,9 Hz),7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 4,5 y 7,9 Hz), 7,36-7,31 (app m, 4H), 7,09 (t, 1H, J - 7,9 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,92-6,86 (m, 3H), 4,62 (app d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = J = 7,0 y 9,4 Hz), 3,92-3,87 (s a , 1H), 3,12 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,13 (s, 3H). ^{19}F RMN (DMSO-d6): δ -118,91 (s) y -74,47(s). LCMS: rt 5,15 min (A), pureza 94 %, MS (m/e) 520 (MH^+)-TFA.

Ejemplo 69 (Referencia)

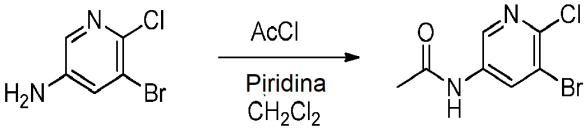
Ciertos materiales de partida adecuados para su uso en la elaboración de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar usando las siguientes síntesis de referencia.



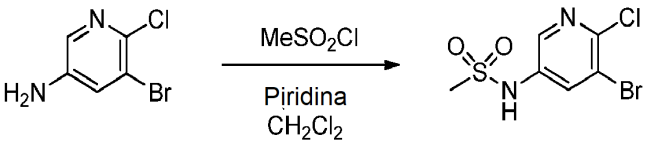
Síntesis, 16, 2551-2560 (2008).



Pub. de Sol. de Pat. Int. núm. 2009/027283



Pub. de Sol. de Pat. Int. núm. 2008/147822



Pub. de Sol. de Pat. Int. núm. 2008/078091

Ejemplo 70 (Referencia)

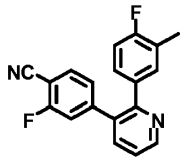
Se prepararon ciertos intermediarios útiles para elaborar compuestos de la descripción (p. ej., compuestos 786-89, 795, 796 y 798-801) según los Esquemas 12 y 13. Se proporcionan primero los procedimientos generales. Las estructuras particulares, nombres de compuesto y datos sintéticos se proporcionan a continuación.

Procedimiento general para la preparación de 5- o 6-(2-(aril)piridin-3-il)-1H-indazol-3-amina: se transfirieron 2-fluoro-4- o -5-(2-aril)piridin-3-il)benzonitrilo (75 mg) y EtOH (3 mL) a un tubo para microondas que contenía una barra de agitación. Se agregó la hidrazina correspondiente a la disolución en agitación, se selló el tubo con la tapa y se

calentó a 150 °C en el microondas durante 35 min. La disolución homogénea se concentró y se diluyó con agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó por succión durante toda la noche. Las muestras que no eran sólidos se purificaron mediante HPLC preparativa y se liofilizaron las muestras purificadas después del procesamiento de las muestras hasta la neutralización.

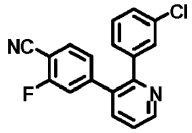
Procedimiento general para 5 *o* 6-(2-(fenil)piridin-3-il)benzo[d]isoxazol-3-amina: se agregó *t*-BuOK (0,077 g, 0,69 mmol) a una disolución en agitación de *N*-acetil hidroxilamina (0,051 g, 0,69 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente en argón en un vial tapado a rosca (20 mL). Después de 20 min, se agregó el 2-fluoro-4 *o* 5-(2-aril)piridin-3-il)benzonitrilo (1 eq.) correspondiente de una vez a la suspensión heterogénea en agitación durante 30 min a rt. La mezcla de reacción heterogénea amarilla pálida se agitó eventualmente a 60 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido formado se recogió mediante filtración. El sólido recogido de este modo se purificó mediante cristalización en EtOAc o HPLC preparativa. Las muestras del producto purificado mediante HPLC preparativa se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac., posteriormente se filtró la suspensión heterogénea y se secaron los sólidos recogidos.

2-Fluoro-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)benzonitrilo (intermediario para los compuestos 786, 787)



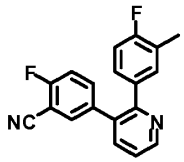
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,70 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*= 8,1, 7,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,06 - 6,91 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 5H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -108,32 (dd, *J*= 10,5, 7,0 Hz), -118,03 (c, *J* = 7,8 Hz).

4-(2-(3-Clorofenil)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (intermediario para los compuestos 798)



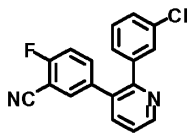
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -108,32 (dd, *J*= 10,5, 7,1 Hz).

2-Fluoro-5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)benzonitrilo (intermediario para los compuestos 795, 788, 789)



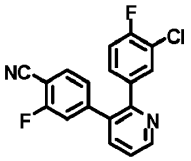
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,68 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,53 - 7,38 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -110,59 (c, *J* = 6,9 Hz), -118,29.

5-(2-(3-Clorofenil)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (intermediario para el compuesto 799)



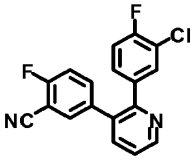
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,71 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -110,39 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz).

4-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (intermediario para el compuesto 800)



^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H).^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -108,18 (dd, *J* = 10,5, 7,0 Hz), - 116,79 (td, *J* = 8,6, 4,9 Hz).

5-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (intermediario para el compuesto 796, 801)



^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,71 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,92 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,41 (m, 4H), 7,37 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (ddd, *J* = 8,6, 4,8, 2,2 Hz, 1H).^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -110,28 (dt, *J* = 8,9, 5,9 Hz), -117,04 (ddd, *J* = 9,3, 7,3, 4,7 Hz).

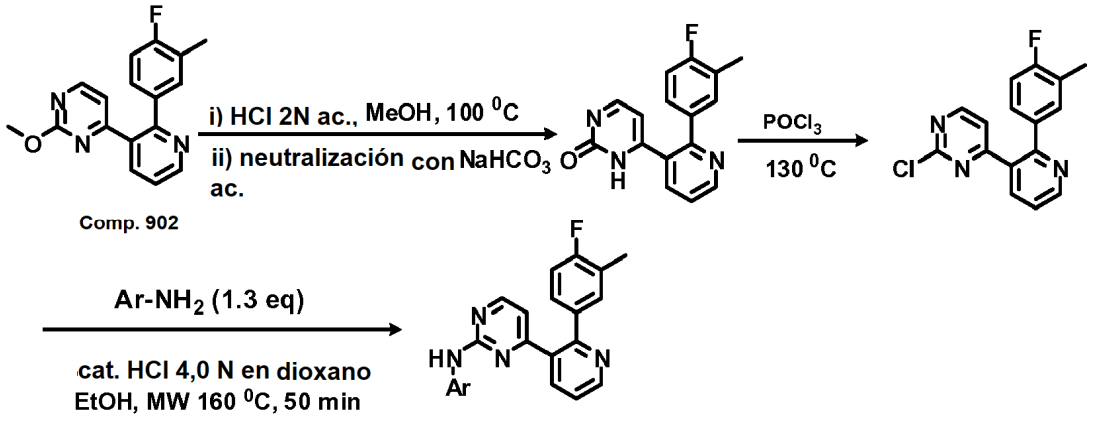
Ejemplo 73 (Referencia)

El Compuesto 291 se preparó según la secuencia de reacción que se muestra en el Esquema 22. La amina de partida, 2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-[3,3'-bipiridin]-6-amina, se preparó a partir de N-(2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,51 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 8,6, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -117,24 (td, *J* = 8,3, 4,8 Hz)) a través del siguiente procedimiento: N-(2'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida (2,5 g) y MeOH. HCl preparado recientemente (10 mL) en 1,4-dioxano (35 mL) se calentaron para agitarse a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se diluyó con agua (25 mL). La disolución transparente se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo en CH_2Cl_2 (2x125 mL). El procesamiento y secado del residuo amarillo pálido al vacío alto durante 2 días proporcionó 2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-[3,3'-bipiridin]-6-amina como un sólido amarillo pálido. (1,9 g, pureza: 96 %). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,59 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,6, 4,9, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H).

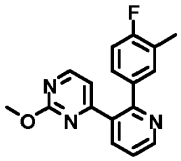
Ejemplo 74 (Referencia)

Los Compuestos en los que el grupo Z es una pirimidina sustituida con amina (p. ej., los Compuestos 903-909 y 919) se pueden preparar a través de las reacciones señaladas en el Esquema 29, descrito en mayor detalle a continuación:

Esquema 29

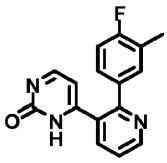


4-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2-metoxipirimidina (Compuesto 207).



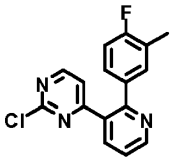
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6, 2,1 Hz, 0H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,90 (d, *J= 5,1* Hz, 1H), 3,77 (s,3H), 2,18 (app d, *J* = 2,1 Hz, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d6*): δ -118,09 (c, *J* = 8,0, 7,5 Hz). LCMS: rt 5,04 min (B), pureza 99 %, MS (m/e) 296 (MH^+).

6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidin-2(1H)-ona



Se agregó HCl acuoso (2N, 20 mL) a la disolución en agitación de 4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2-metoxipirimidina (1,3 g) en MeOH (10 mL) y se calentaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporador rotatorio a presión reducida y se neutralizó el material viscoso amarillo pálido resultante con disolución de $NaHCO_3$ ac. La suspensión formada de este modo después de la neutralización se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó por succión. Después de 6 h, el sólido se secó adicionalmente sobre P_2O_5 al vacío alto para proporcionar 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidin-2(1H)-ona como un sólido blanco (0,87 g). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 11,92 (s, 1H), 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (app d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 5,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,22 (app s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -117,63.

2-Cloro-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidina



Se calentaron 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (0,83 g) y $POCl_3$ (3 mL) a 130 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después de que se completó la reacción (2 h). Los componentes volátiles se retiraron y el concentrado se aplacó con hielo. La suspensión semiheterogénea se neutralizó con disolución de $NaHCO_3$ ac. mientras se agitaba, se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se separó, se agitó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 12 g y 10-50 % EtOAc/Hexanos como disolvente de elución) para obtener 2-cloro-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidina como un líquido viscoso transparente.

Procedimiento general para 4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-N-arilpirimidin-2-amina: se agregaron sucesivamente 2-cloro-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidina (1 eq.), Ar-NH_2 (1,3 eq.), EtOH (3 mL) y una cantidad catalítica de HCl 4,0 M (0,02 mL) a un tubo para microondas que contenía una barra de agitación. El contenido se agitó durante 2 min y se calentó en el microondas a 160 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto concentradas obtenidas de este modo como sales se neutralizaron con disolución de $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1) y se liofilizó después de congelar las muestras para obtener los compuestos deseados como sólidos.

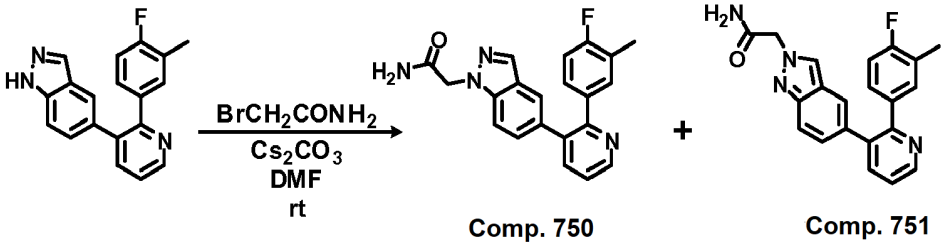
Se preparó 4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 919) de la siguiente manera: Se cargó un vial tapado a rosca con 2-cloro-4-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)pirimidina (125 mg), amoníaco al 28 % ac. (3 mL), 1,4-dioxano (3 mL) y una barra de agitación. El vial se tapó firmemente, se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 h. La disolución heterogénea se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se filtró. El sólido (90 mg) se suspendió en 50 % EtOAc/hexanos, se agitó y se calentó a 80 °C durante 30 min. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el sólido se secó por succión para proporcionar 4-(2-(4-fluoro-3-

metilfenil)piridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco (73 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18-6,95 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -118,16 (c, J = 7,7 Hz). LCMS: rt 4,40 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 281 MH^+.

Ejemplo 75 (Referencia)

Los compuestos de N-alquil indazol (p. ej., los Compuestos 750 y 751) se pueden preparar a partir de los indazoles correspondientes a través de la reacción señalada en el Esquema 29, descrito en mayor detalle a continuación:

Esquema 29



Comp. 750 Comp. 751

2-(5-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1 H-indazol-1-il)acetamida (Compuesto 750) y 2-(5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-2H-indazol-2-il)acetamida (Compuesto 751). Se agitaron 5-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-indazol (0,2 g, 0,66 mmol), 2-bromoacetamida (0,1 g, 0,72 mmol) y Cs_2CO_3 (0,25 g, 0,79 mmol) en DMF seco (2,5 mL) en argón en un vial tapado con rosca a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 días y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Se aislaron los regio-isómeros de indazol alquilados individuales (relación 2:1 Comp. 750:751) a partir del sólido bruto mediante purificación cromatográfica en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 12 g y 0-1,5 % MeOH/EtOAc como disolvente de elución).

Ejemplo 76 (Referencia)

Ésteres o ácidos 6- o 7-(2-(aril)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxílicos a través de la reacción señalada en el Esquema 19.

Por ejemplo, se pueden preparar 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Compuesto 256) y ácido 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (Compuesto 257) usando los intermediarios y preparaciones descritos a continuación:

2'-(4-Fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridina]-6-carbonitrilo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,91 (c, J = 7,6, 6,9 Hz).

(2'-(4-Fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metanamina. Se hidrogenaron 2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridina]-6-carbonitrilo (2,2 g), Pd/C (0,4 g) y HCl conc. (3 mL) en EtOH (100 mL) en un agitador par a 40 psi durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El concentrado se trató con CH_2Cl_2 (120 mL) y $NaHCO_3$ sat. ac. (25 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con CH_2Cl_2 (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se agitaron sobre Na_2SO_4 anhidro durante 30 min, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío alto para obtener el líquido viscoso espeso de (2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metanamina (2,1 g, pureza del 97 %). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,66 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,58 (s a, 2H), 2,16 (s, 3H).

2-(((2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)amino)-2-oxoacetato de etilo. A una disolución en agitación de (2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metanamina (2,0 g) en CH_2Cl_2 (30 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agregó *i*-Pr_2NEt (2,6 mL) y se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,1 mL) puro por goteo durante 10 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se dividió entre CH_2Cl_2 (75 mL)/ NaCl ac. (20 mL) y la capa orgánica se separó. El procesamiento y purificación por cromatografía habituales (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 50-100 % EtOAc/hexanos como eluyente) proporcionaron 1,4 g de 2-(((2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)amino)-2-oxoacetato de etilo como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = *2,4,* 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,49

(dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,23 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Compuesto 256). Se agitaron 2-(((2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)amino)-2-oxoacetato de etilo (1,4 g) y $POCl_3$ (15 mL) y se calentaron a 105 °C en globo de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó una cantidad adicional de $POCl_3$ (10 mL) a la mezcla de reacción y se calentaron a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Posteriormente, se agregó una disolución de hielo/agua al residuo bruto y después CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. Después de dejar que el contenido se enfriase hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, se agitó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 0-50-75 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución) proporcionó 315 mg de 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido blanco.

Ácido 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (Compuesto 257). Se agitaron 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (2,1 g) y LiOH. H_2O (400 mg) en THF/H_2O (1:1, 60 mL) a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se diluyó el sólido amarillo pálido con agua. La suspensión semiheterogénea resultante se enfrió en un baño de hielo, se agitó y se neutralizó con HCl 3N ac. hasta pH 6. El aglomerado sólido se recogió mediante filtración en un embudo de Buchner, se lavó con agua y se secó por succión. El procesamiento adicional de la muestra al secarla sobre P_2O_5 en un desecador de vacío proporcionó el ácido 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxílico deseado (1,5 g, pureza: 97 %) como un sólido amarillo pálido.

De manera similar, se pueden preparar 7-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Compuesto 255) y ácido 7-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (Compuesto 258) usando los intermediarios descritos a continuación:

2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-[3,4'-bipiridina]-2'-carbonitrilo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,09-6,94 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -117,73 (c, *J* = 7,7, 7,2 Hz).

(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metanamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,69 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 3H)), 3,76 (s, 2H), 3,28 (s a, 2H), 2,16 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -118,23 (d, *J* = 7,8 Hz).3HCL: ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11,13 (s, 2H), 8,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,06 - 7,80 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,31 - 6,88 (m, 3H), 4,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H).

2-(((2-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)metil)amino)-2-oxoacetato de etilo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,29 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,23 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

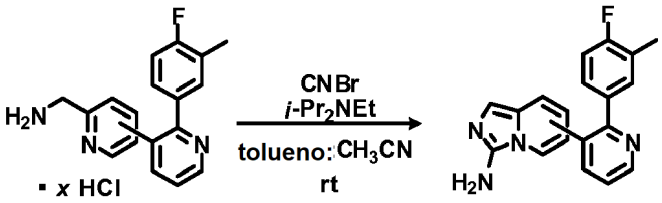
Ejemplo 75 (Referencia)

Se puede preparar 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina (Compuesto 269) a través de las reacciones que se muestran en las primeras dos etapas del Esquema 20: Se agitaron (2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metanamina (2,18 g) y ácido fórmico (15 mL) y se calentaron en atmósfera de nitrógeno a 100 °C. Después de 72 h, la mezcla de reacción se concentró y se dividió entre CH_2Cl_2/ $NaHCO_3$ ac. El procesamiento y purificación habituales mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 50-100 % EtOAc/hexanos como eluyente) proporcionó 630 mg de N-((2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)formamida como un sólido blanquecino. Se agitaron N-((2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)formamida (630 mg) y $POCl_3$ (3 mL) y se calentaron en benceno (20 mL) durante toda la noche a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Posteriormente, se agregó una disolución de hielo/agua al residuo bruto y después CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. Después de dejar que la disolución se enfriase hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, se agitó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 2-8 % MeOH/CH_2Cl_2 como disolvente de elución) proporcionó 320 mg de 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina como un sólido blanquecino.

Ejemplo 76 (Referencia)

Se puede preparar 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina-3-amina (Compuesto 285) a través de las reacciones que se muestran en el Esquema 30 a continuación:

Esquema 30



Se agregó bromuro de cianógeno (62 mg) en acetonitrilo seco (1 mL) a un vial tapado con rosca que contenía una disolución en agitación de (2'-(4-fluoro-3-metilfenil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)metanamina.xHCl (120 mg), *i*-Pr2NEt (0,2 mL) y tolueno anhidro. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante condiciones de HPLC preparativa de fase inversa que proporcionaron 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-amina (28 mg).

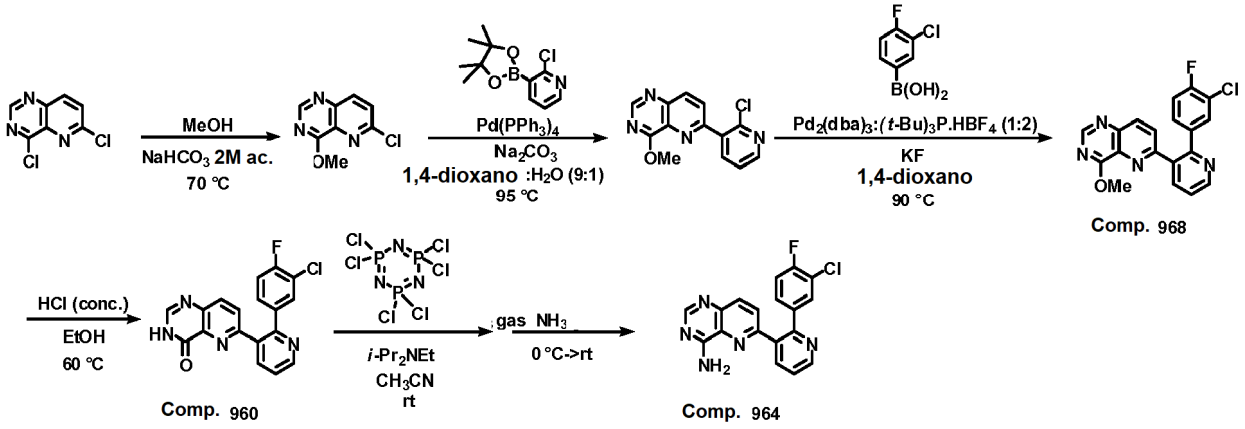
Ejemplo 77 (Referencia)

Se puede preparar 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Compuesto 291) a través de las reacciones que se muestran en el Esquema 22: Se agregó isotiocianato de etoxicarbonilo (66 mg) a un vial tapado con rosca que contenía 2'-(3-cloro-4-fluorofenil)-[3,3'-bipiridin]-6-amina (150 mg) y 1,4-dioxano (1,5 mL). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró en el mismo vial hasta secarse y el residuo se transfirió a un vial para microondas al disolverse en MeOH (1 mL) y EtOH (1 mL). Posteriormente, se agregó clorhidrato de hidroxilamina (35 mg), se tapó el vial, se introdujo *i*-Pr2NEt (87 ⌈ L) y se calentaron a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró después durante toda la noche y se diluyó con agua. El sólido se recogió mediante filtración y se purificó mediante condiciones de HPLC preparativa de fase inversa.

Ejemplo 78 (Referencia)

Se pueden preparar compuestos de pirido[3,2-d]pirimidina a través de las reacciones que se muestran en el Esquema 31 a continuación:

Esquema 31



6-Cloro-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina. Se calentaron 4,6-Dicloropirido[3,2-d]pirimidina (preparada a partir de las Pub. de Sol. de. Pat. Int. núms.2005058913, 2011131741 y 201009469) (2,5 g, 12,4 mmol) y $NaHCO_3$ (3,1 g, 31 mmol) en MeOH (20 mL) a 70 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El concentrado bruto se diluyó con agua y se filtró. El sólido secado por succión se agitó en EtOAc (20 mL) y se filtró para obtener 6-cloro-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (1,8 g) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,88 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H).

6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina. Se cargó un matraz de reacción con 6-cloro-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (3,5 g, 17,8 mmol), éster de pinacol de ácido 2-cloro-3-piridinaborónico (4,35 g, 18,2 mmol), Na_2CO_3 (4,0 g, 38,2 mmol) y 1,4-dioxano (100 mL) y una barra de agitación. El contenido se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces mientras se agitaba. Posteriormente, se agregó $Pd(PPh_3)_3$ (0,87 g, 0,75 mmol) al contenido de la reacción, se repitieron los ciclos de desgasificación y se calentaron en argón a 98 °C. El calentamiento se detuvo después durante toda la noche, la mezcla de reacción heterogénea caliente amarilla se

filtró por succión en un embudo de Buchner y se lavó la torta con una cantidad adicional de dioxano (30 mL). La disolución del filtrado transparente amarilla pálida se pasó a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo sólido amarillo pálido bruto se dividió entre CH_2Cl_2 (150 mL)/agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El concentrado bruto se agitó en EtOAc (30 mL) y se filtró por succión. La torta de filtro se lavó adicionalmente con EtOAc (10 mL) y se secó para obtener 1,6 g de 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (pureza: 95 %) como un sólido blanco. El filtrado se concentró y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 0-30-60 % EtOAc/hexanos) para obtener 0,65 g adicionales del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,92 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H).

6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (Compuesto 968). Se agregaron 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (2,0 g, 7,3 mmol), ácido 3-cloro-4-fluoro-fenilborónico (2,5 g, 14,3 mmol), KF (2,5 g, 43,0 mmol) y 1,4-dioxano (75 mL) y una barra de agitación a un matraz de reacción. El contenido se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces mientras se agitaba. Posteriormente, se agregó el catalizador comercialmente disponible $Pd_2(dba)_3$.t-Bu_3P. HBF_4 (1:2) (1 g, 0,67 mmol) al contenido de la reacción, se repitieron los ciclos de desgasificación y se calentaron a 90 °C en argón. Se observaron los cambios colorimétricos después de la introducción del catalizador y a medida que la reacción progresaba de suspensiones rosa pálidas a amarillas a verdosas. Después de 6 h, se detuvo la agitación de la reacción, se filtró la suspensión caliente y se lavó la torta con una cantidad adicional de dioxano (30 mL). La disolución del filtrado transparente amarilla pálida se pasó a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo sólido bruto se dividió entre CH_2Cl_2 (150 mL)/agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El concentrado bruto se agitó en EtOAc/hexanos al 60 % (30 mL), se filtró por succión y el sólido se secó para obtener 1,6 g de (pureza: 95 %) 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina como un sólido blancuzco. El filtrado se concentró y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, gradiente de disolvente de elución 0-30-60 % EtOAc/hexanos) para obtener 0,65 adicionales del compuesto del título.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido [3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 960). Se agregó HCl conc. (0,2 ml) a una suspensión heterogéneo en agitación de 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina (2,2 g) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente y se calentó la suspensión gradualmente hasta 60 °C. La suspensión heterogénea amarilla pálida se transformó en una disolución homogénea en 15 min y se volvió una suspensión heterogénea nuevamente después de 2 h de calentamiento. Se continuaron el calentamiento y la agitación durante 4 h y la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se filtró el concentrado. El sólido se neutralizó con $NaHCO_3$ ac., se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,3 g).

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (Compuesto 964). Se transfirieron 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,28 mmol), cloruro fosfonitrílico (100 mg, 0,28 mmol) y como una barra de agitación a un vial, se tapó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se transfirió acetonitrilo seco (3 mL) y se dejó que el contenido se agitara a temperatura ambiente. Se agregó i-Pr_2NEt durante 2 min a la suspensión heterogénea. Después de agitar la suspensión homogénea roja durante 2 h, el globo de nitrógeno se reemplazó con un globo de NH_3 y se agitó. Después de agitar el contenido durante 6 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se dividió entre cloroformo/agua. La capa orgánica se retiró y se volvió a extraer la capa acuosa con cloroformo. El procesamiento y purificación habituales mediante HPLC preparativa proporcionó 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (16 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 79 (Referencia)

Se pueden preparar 6,7-diaril-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-onas (p. ej., los Compuestos 292, 293, 294) y 6,7-diaril-1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinas (p. ej., los Compuestos 295, 296, 300) a partir de 6,7-dibromo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Publicación de Sol. de. Pat. Int. núm. 2011/077098) al adoptar condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura análogas de ejemplos anteriores, como se muestra en el Esquema 23. Los intermediarios y reacciones particulares se describen a continuación.

7-Bromo-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,56 - 7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,8, 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,26 (d, J = 2,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,58 (ddt, J = 8,5, 6,0, 3,0 Hz).

7-Bromo-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,59 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,8, 8,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (d, J = 1,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 117,43 (m).

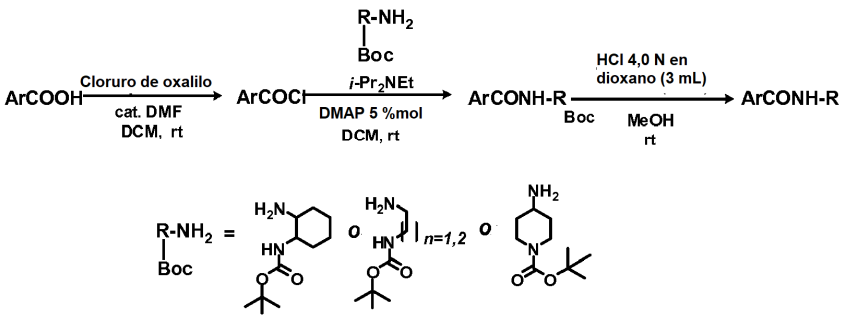
7-Bromo-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina. A una disolución en agitación de 7-bromo-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (595 mg) y THF (15 mL) en argón se

agregó BH_3. THF (5,1 mL, disolución 1N en THF) por goteo durante 20 min. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se transfirió HCl 1N ac. (16 mL). Posteriormente, se retiró el baño de enfriamiento y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con disolución de $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc (2 X 125 mL). El procesamiento de las capas orgánicas combinadas con la posterior purificación cromatográfica en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g y 30-50 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución) proporcionó 450 mg de 7-bromo-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,8, 8,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,21 (m, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,92 (m).

Ejemplo 80 (Referencia)

Se pueden preparar compuestos amida sustituidos con amino libre (p. ej., los Compuestos 514, 663, 679) según el Esquema 32, a continuación. También se proporcionan los procedimientos sintéticos generales.

Esquema 32



Etapa A: Se taponea un matraz de fondo redondo con forma de pera con una sola boca que contiene una barra de agitación y ácido ArCOOH (100 mg, 1 eq.) con un septo de caucho y se introduce nitrógeno. Se agrega cloruro de metileno (4 mL) y se agita durante 5 min. Se agrega cloruro de oxalilo de una vez y posteriormente DMF catalítico (0,05 mL de disolución concentrada de 0,05 mL de DMF seco disuelto en 4 mL de DMF seco) a temp. ambiente. La disolución de reacción heterogénea se vuelve una disolución transparente después de la adición de DMF que eventualmente progresa hasta una suspensión heterogénea. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentra mediante un evaporador rotatorio en atmósfera de nitrógeno hasta secarse para formar el cloruro de ácido ArCOCl.

Etapa B: Se pesan DMAP (5 %mol) y la N-Boc-diamina deseada (Boc-R-NH_2) (1,2 eq.) en el matraz que contiene el cloruro de ácido (como un semisólido) con la barra de agitación. El matraz se taponea con un septo de caucho y se introduce nitrógeno. Se transfiere cloruro de metileno (7 mL) y se deja agitar con el contenido de la reacción. Después de agitar el contenido durante 10 min, se agrega *i*-Pr_2NEt por goteo durante un período de 5 min. La mezcla de reacción homogénea amarilla pálida se concentra después de 1 h para proporcionar amida ArCONHR-Boc bruta.

Etapa C: El residuo bruto de la etapa B se agita con HCl 4,0 N en dioxano (3 mL) y MeOH (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa inversa. El concentrado purificado (obtenido como una sal de TFA o sal/solvato de ácido fórmico) se neutraliza con disolución de $NaHCO_3$ ac. y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se agita con Na_2SO_4, se filtra para refinar y se concentra El concentrado se disuelve en acetonitrilo/agua y se liofiliza para obtener el producto deseado ArCONHR.

Ejemplo 81

Los siguientes compuestos adicionales se prepararon sustancialmente según se describe en la presente memoria.

2-Fluoro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo [1,2-a]piridina (Compuesto 254). Se introduce THF anhidro (25 mL) en una mezcla de 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (0,42 g) y NaH (165 mg, 60 % en aceite mineral) en argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se agregó Selectofluor™ (750 mg) como sólido en porciones durante 10 min. Después de completar la adición de Selectofluor™, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una cantidad adicional de NaH (165 mg) y Selectofluor™ a la mezcla de reacción marrón y se continuó calentado a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con baño de hielo, se aplacó con agua lentamente y se concentró. El procesamiento y purificación habituales mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionó 2-fluoro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina como un sólido amarillo pálido (23 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,56 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (ddd, *J* = 8,1, 5,2, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,8, 8,4 Hz, 1H), 6,68 (dt, *J* = 9,5, 1,3

Hz, 1H), 2,12 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,22 , -157,61 (d, *J* = 7,1 Hz). LCMS: pureza 99%, MS (m/e) 322 MH^+.

2-(3-Metil-1H-inden-6-il)-3,4'-bipiridina (Compuesto 833). Se agregó MeMgBr [2 mL, disolución 1,4 M en tolueno/THF (75:25)] a una disolución en agitación de 5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (175 mg) en THF (4 mL) a -78 °C en argón. La reacción se agitó durante 30 min y se calentó hasta temperatura ambiente después de completar la adición de MeMgBr y. Después de 1 h, se observó el consumo completo de 5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en 5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. Posteriormente, la reacción se enfrió en baño de hielo, se aplacó con HCl conc. (5 mL) durante un período de 30 min. El enfriamiento se retiró y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (50 mL) y disolución de $NaHCO_3$ ac (15 mL). La capa acuosa se descartó, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 12 g, 30-50-70 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución) para obtener 2-(3-Metil-1H-inden-6-il)-3,4'-bipiridina como un aceite. LCMS: rt 4,47 min (A), pureza 95 %, MS (m/e) 285(MH^+).

rac-5-([3,4'-Bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (Compuesto 834). Se agregó borohidruro de sodio (21 mL) a una disolución en agitación de 5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (162 mg) en MeOH (4 mL). La mezcla de reacción se concentró y se aplacó con NH_4Cl ac. El sólido resultante se extrajo en CH_2Cl_2 (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se agitaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación cromatográfica rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 12 g, 50-75 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución) proporcionó *rac*-5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (170 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,85 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 4H), 7,00 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,20 (m, 1H), 5,00 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 16,0, 8,7, 3,9 Hz, 1H),2,61 (dt, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 1,74 (dtd, *J* = 12,8, 8,2, 6,3 Hz, 1H). LCMS: rt 2,81 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 289 (MH^+).

(E/Z)-5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona oxima (Compuesto 835). 5-([3,4'-Bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (162 mg), NH_2PH. Se agitaron HCl (55 mg) y NaOAc (84 mg) y se calentaron a 80 °C durante 4h en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró el sólido. El sólido se lavó con agua y se secó para obtener 130 mg de (E/Z)-5-([3,4'-bipiridin]-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona oxima como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,93 (s, 1H), 8,71 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,76 (ddd, *J* = 9,7, 5,3, 2,1 Hz, 2H). LCMS: rt 3,56 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 302 MH^+.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Compuesto 843). Se agregó H_2SO_4 conc. por goteo a TFA en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (870 mg) de una sola vez a la disolución homogénea después de que la vaporización de la mezcla ácida se redujo. Se agregaron TFA y H_2SO_4 conc. adicionales sucesivamente a la mezcla de reacción heterogénea. Después de 6 h, la mezcla de reacción se agregó un hielo/agua y se agitó. La disolución homogénea se basificó con NaOH ac. (50 %). La suspensión heterogénea resultante se filtró y se secó. Posteriormente, el sólido blanco se purificó mediante cromatografía rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g, 70 % EtOAc/hexanos- 3 % MeOH/EtOH) para obtener 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (720 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,48 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,52-7,48 (s a, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,4, 1,9 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -117,01 (c, *J* = 7,5, 7,1 Hz). LCMS: rt 4,65 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 367 MH^+.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 844). Se calentaron 6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (290 mg) y DMF. DMA (5 mL) a 95 °C y se agitaron en un vial tapado con rosca durante toda la noche. La mezcla de reacción homogénea amarilla pálida se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró la suspensión heterogénea mediante un evaporador rotatorio al vacío. El residuo sólido blanquecino se transfirió a un vial tapado con rosca, se trató con AcOH (3 mL) por goteo durante 3 min y posteriormente con N_2H_4. H_2O (0,05 mL) y se calentó durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción homogénea se concentró, se diluyó con hielo/agua y se dejó que la suspensión resultante se calentara hasta temperatura ambiente. Después de la filtración, el sólido recogido se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. y se filtró nuevamente para obtener 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina como un sólido blanquecino (220 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 14,03 (s a , 1H), 9,46 (dd, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,79 - 8,70 (m, 1H), 8,70 - 8,52 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 6,2, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -114,49 - - 119,56 (m). LCMS: rt 4,70 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 391 MH^+.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-3-(1H-imidazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 845). Se agregó aminoacetaldheído (0,2 mL, 0,193 g, 1,72 mmol) a THF seco (8 mL) en argón y se enfrió la disolución homogénea

hasta -78 °C y se agitó durante 5 min. Se agregó n-BuLi (1,2 mL, disolución 1,6 M en hexanos, 1,97 mmol) por goteo durante 10 min y se agitó durante 30 min. Se agregó 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (0,3 g, 0,86 mmol) disuelvo en THF seco (5 mL) a la disolución homogénea amarilla suave anterior. La disolución roja se enfrió y se agitó a 0 °C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción oscura se concentró al vacío mediante evaporador rotatorio, se trató con HCl 6N ac. (15 mg) y se agitó y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con NaOH ac. y se extrajo en CH_2Cl_2. El procesamiento y purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (120 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 12,70 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,02 (dd, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -117,11 (c, *J* = 7,3 Hz). LCMS: rt 4,81 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 390 MH^+.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (Compuesto 852). Se calentaron 1-(6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona (300 mg) y DMF. DMA (5 mL) a 95 °C y se agitaron en un vial tapado con rosca durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo semisólido se diluyó con Et_2O/hexanos (1:1). El sólido se filtró y se secó. La enamina (75 mg) y la hidrazina (1,2 eq.) se calentaron en un vial tapado con rosca a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,02 (s a), 9,71 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,3, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -116,76 (c, *J* = 7,3 Hz). LCMS: rt 4,98 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 390 MH^+.

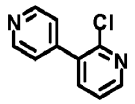
6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il-1-oxi)quinazolin-4-amina (Compuesto 885). se agregaron sucesivamente 4-cloro-6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolina (75 mg), EtOH, 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y *i*-Pr_2NEt a un vial tapado con rosca, se agitaron y se calentaron a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener un sólido rosa pálido. LCMS: rt 5,85 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 505 MH^+.

6-(2-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilquinazolin-4-amina (Compuesto 886). Se calentaron 4-cloro-6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolina (75 mg), $MeNH_2$ 2M en THF (2 mL) y *i*-PrOH (3 mL) y se agitaron en un vial tapado con rosca durante 12 h a 65 °C. La mezcla de reacción heterogénea se enfrió y se filtró. El sólido en el embudo se lavó con agua y se secó para obtener 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilquinazolin-4-amina (53 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,72 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (c, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 8,6, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -117,17 (td, *J* = 8,6, 5,1 Hz). LCMS: rt 4,68 min (A), pureza 99 %, MS (m/e) 365 MH^+.

Ejemplo 82 (Referencia)

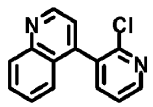
Los siguientes compuestos adicionales de 2-cloro-3-(hetero)arilpiridina se prepararon sustancialmente según se describe en la presente memoria.

2-Cloro-3,4'-bipiridina



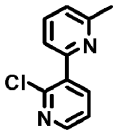
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,68 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 8,49 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H).

4-(2-Cloropiridin-3-il)quinolina



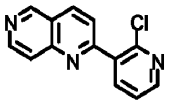
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H).

2'-Cloro-6-metil-2,3'-bipiridina



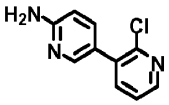
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

2-(2-Cloropiridin-3-il)-1,6-naftiridina



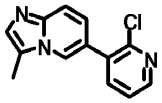
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (ddd, J = 4,8, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,16 (ddd, J = 7,6, 1,9, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 7,6, 4,8, 0,7 Hz, 1H).

2'-Cloro-[3,3'-bipiridin]-6-amina



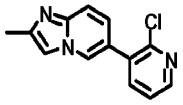
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = *7,6,* 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J =7,6, 4,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina



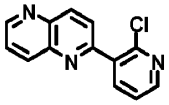
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (dd, J = 5,2, 1,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 9,3, 1,6 Hz, 1H), 2,46(s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



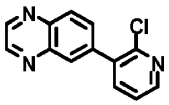
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

2-(2-Cloropiridin-3-il)-1,5-naftiridina



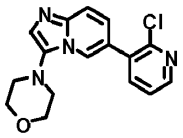
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 2H), 8,49 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)quinoxalina



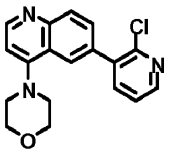
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 9,01 (s, 2H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H).

4-(6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)morfolina



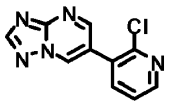
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,47 (m, 4H), 3,13 - 2,71 (m, 4H).

4-(6-(2-Cloropiridin-3-il)quinolin-4-il)morfolina



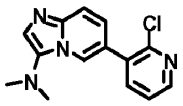
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,79 *(dd, J*= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,25 - 3,12 (m, 4H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



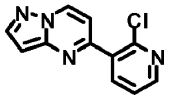
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



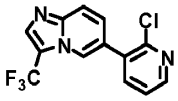
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,46 (dd, *J* = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 6H).

5-(2-Cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



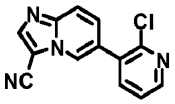
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,24 (dd, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)imidazor[1,2-a]piridina



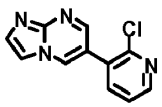
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$):δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,8, 1,9Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -59,81(s).

6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbointrilo



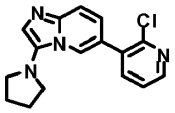
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,82 (d, J = 1,9 Hz), 8,54 - 8,45 (m, 2H), 8,07 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



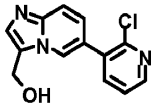
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 9,20 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-3-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina



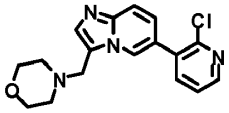
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 5,1, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 4H).

(6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



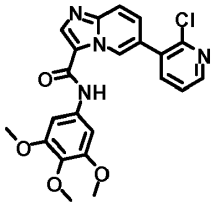
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,51 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 5,24 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H).

4-((6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolina



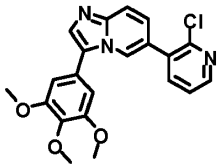
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,59 - 3,32 (m, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 4H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



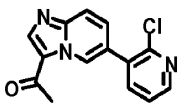
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10,17 (s, 1H), 9,55 (dd, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,63 (s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina



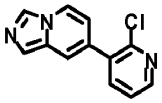
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,70 (s, 3H).

1-(6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona



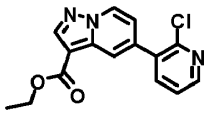
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 9,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

7-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridina



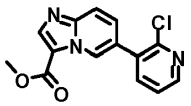
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 8,50 - 8,33 (m, 2H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

5-(2-cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



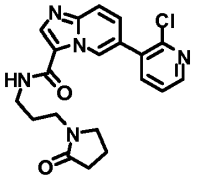
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,98 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 8,59 - 8,32 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

6-(2-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo



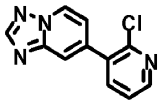
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



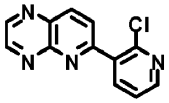
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):δ 9,55 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,19 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,91 (dq, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,71 (p, J = 7,2 Hz, 2H).

7-(2-Cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



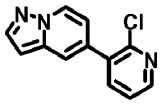
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)pirido[2,3-b]pirazina



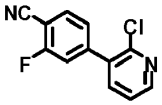
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,59 *(dd, J*= 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

5-(2-Cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina



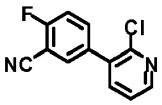
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,76 (dd, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,81 *(dd, J*= 1,9,0,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H).

4-(2-Cloropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo



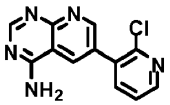
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,50 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -108,27 (dd, *J* = 10,5, 7,0 Hz).

5-(2-Cloropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo



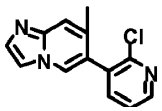
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -109,00 (dt, *J* = 9,4, 5,7 Hz).

6-(2-Cloropiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



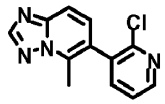
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,17 (s a, 2H), 8,07 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina



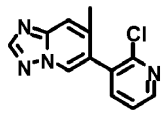
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,50 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,52 (app s 1H), 2,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



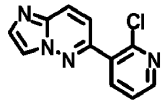
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



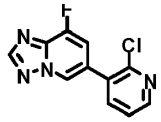
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina



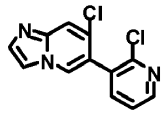
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



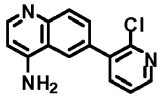
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6): δ -129,92 (d, J = 11,2 Hz).

7-Cloro-6-(2-cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina



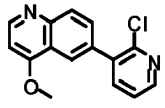
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)quinolin-4-amina



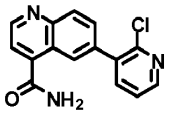
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,85 (s a, 2H), 6,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-4-metoxiquinolina



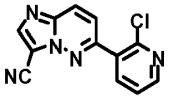
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)quinolina-4-carboxamida



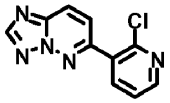
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,02 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



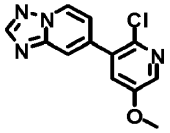
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

6-(2-Cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina



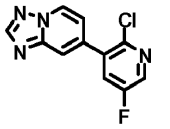
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H).

7-(2-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



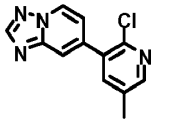
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

7-(2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



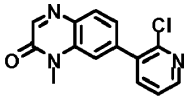
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,09 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 2H).

7-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



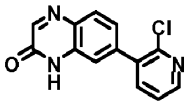
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

7-(2-Cloropiridin-3-il)-1-metilquinoxalin-2(1H)-ona



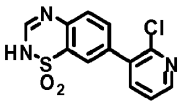
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 4H).

7-(2-Cloropiridin-3-il)quinoxalin-2(1H)-ona



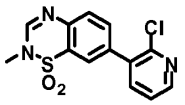
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,51 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H).

1,1-dióxido de 7-(2-Cloropiridin-3-il)-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazina



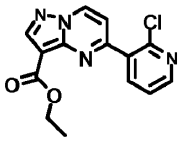
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,47 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

1,1-dióxido de 7-(2-Cloropiridin-3-il)-2-metil-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazina



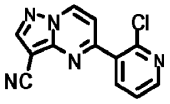
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

5-(2-cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo



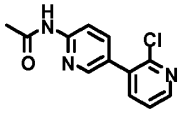
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 - 8,50 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,58 (m, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5-(2-Cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo



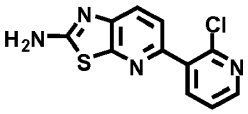
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,50 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

N-(2'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida



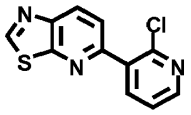
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,84 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H).

5-(2-Cloropiridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H).

5-(2-Cloropiridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridina

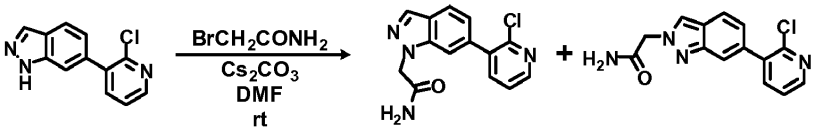


^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,63 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 83 (Referencia)

Se pueden preparar 2-(6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acetamida y 2-(6-(2-cloropiridin-3-il)-2H-indazol-2-il)acetamida como se muestra en el Esquema 33, y según se describe a continuación:

Esquema 33

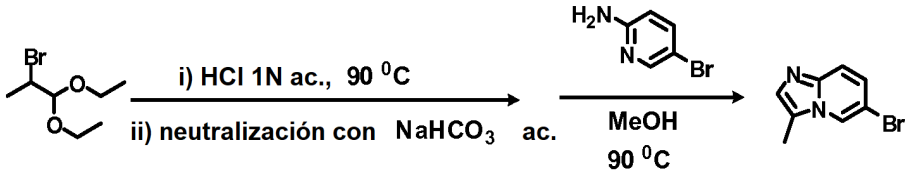


Se agitaron 6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol (0,6 g, 2,6 mmol), 2-bromoacetamida (0,5 g, 3,4 mmol) y Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,9 mmol) en DMF seco (2,5 mL) en argón en un vial tapado con rosca a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 días y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Se aislaron los regio-isómeros de indazol alquilados individuales a partir del sólido bruto mediante purificación (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 24 g y 30-50-75 % EtOAc/hexanos como disolvente de elución). 2-(6-(2-cloropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acetamida (*N1-regio-isómero de elución rápida*): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H). 2-(6-(2-Cloropiridin-3-il)-2H-indazol-2-il)acetamida (*N2-regio-isómero de elución tardía:* ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

Ejemplo 84 (Referencia)

Se puede preparar 6-bromo-3-metilimidazo[1,2-a]piridina como se muestra en el Esquema 34, y según se describe a continuación:

Esquema 34



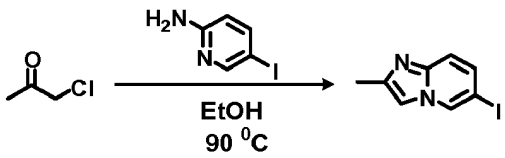
Se agregó 2-bromo-1,1-dietoxipropano (5 g) a una disolución en agitación de HCl 1N ac. (15 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción transparente se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con $NaHCO_3$ sólido hasta pH 7,0. Se transfirieron 2-amino-5-bromopiridina (1,8 G) y MeOH (25 mL) sucesivamente a la mezcla de reacción anterior y se calentaron a 90 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío mediante evaporador rotatorio. El concentrado sólido resultante se agitó en CH_2Cl_2/agua (200 mL/75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El concentrado bruto se agitó en EtOAc (30 mL) y el sólido se recogió mediante filtración para obtener 6-bromo-3-metilimidazo[1,2-a]piridina como un sólido marrón claro (1,6 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 85 (Referencia)

Se puede preparar 6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina como se muestra en el Esquema 35, y como se describe a continuación:

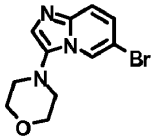
Esquema 35



Se agregó cloroacetona (3 mL) a una disolución en agitación de 2-amino-5-yodopiridina (2 g) en EtOH (20 mL) y se calentaron hasta reflujo. El progreso de la reacción (50 % de 2-amino-5-yodopiridina sin hacer reacción) se analizó después de 12 h mediante LC/MS y TLC. Se transfirió una cantidad adicional de cloroacetona (3 mL) a la mezcla de reacción y se calentó durante 8 h adicionales para observar >90 % de consumo de 2-amino-5-yodopiridina. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse. El residuo bruto se diluyó con EtOAc (130 mL)/agua (50 mL) y se neutralizó con NAOH al 5 % ac. (25 mL). La capa orgánica de la disolución bifásica se separó y la fase acuosa se dividió nuevamente con EtOAc (70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo marrón bruto se purificó mediante Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® [(80 g), 50-75-100 % EtOAC/hexanos como gradiente de disolvente de elución. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 2,2 g de 6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (1,8 g) como un sólido amarronado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (app s, 1H), 7,31 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H). Ver Helvetica Chimica Acta, 90(12), 2349-2367 (2007).

Ejemplo 86 (Referencia)

6-Yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina

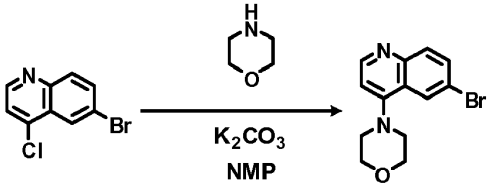


Se puede preparar 6-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina a través de los procedimientos descritos en J. Med. Chem, 54(7), 2455-66 (2011). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,5, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 3,78-3,75 (m 4H), 3,07 - 2,80 (m, 5H).

Ejemplo 87 (Referencia)

Se puede preparar 4-(6-bromoquinolin-4-il)morfolina como se muestra en el Esquema 36, y como se describe a continuación:

Esquema 36



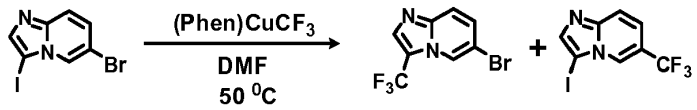
Se calentaron 6-bromo-4-cloroquinolina (1,0 G, 4,1 mmol), morfolina (0,468 g, 5,3 mmol) y K_2CO_3 (1,0G, 7,2 mmol) en NMP (5 mL) a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo en EtOAc/hexanos (140 mL/60 mL). La capa orgánica se lavó con agua (75 mL) y salmuera (20 mL) sucesivamente, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 30-70 % EtOAC/hexanos como disolvente de elución]. Las fracciones de producto se

concentraron para proporcionar 4-(6-bromoquinolin-4-il)morfolina (700 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,18 - 3,02 (m, 4H).

Ejemplo 88 (Referencia)

Se puede preparar 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina como se muestra en el Esquema 37 y como se describe a continuación:

Esquema 37

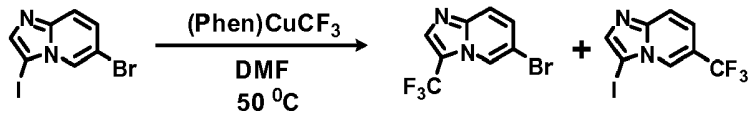


Se cargó un vial tapado con rosca (20 mL) que contenía una barra de agitación con 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (0,27 g) y posteriormente DMF seco (4 mL) y (Phen)$CuCF_3$ secuencialmente. El vial tapado que contenía la mezcla de reacción oscura inicial se agitó a 50 °C. La mezcla de reacción cambió de color a medida que progresaba de rosa a amarillento a verdoso al finalizar la reacción. El progreso se monitorizó intermitentemente mediante LC/MS. Después de 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/CH_2Cl_2 (1:1, 50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®/Fluorosil® y se lavó la almohadilla con una cantidad adicional de EtOAc/CH_2Cl_2 (1:1, 50 mL). El filtrado se concentró mediante un evaporador rotatorio al vacío hasta secarse. El concentrado bruto se diluyó con agua, se sonicó durante 10 min y se filtró. El sólido recogido se secó por succión para proporcionar la 6-bromo-3-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina deseada junto con 3-yodo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (12:1) que se puede usar en el acoplamiento posterior sin purificación adicional. Ver Hartwig Angew. Int. Ed. Eng. 2011, 50, 3793-3794.

Ejemplo 89 (Referencia)

Se puede preparar 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo como se muestra en el Esquema 38:

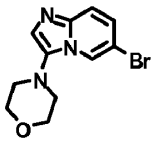
Esquema 38



Ver J. Med. Chem., 54(7), 2455-66 (2011).

Ejemplo 90 (Referencia)

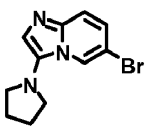
4-(6-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)morfolina:



Se puede preparar 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)morfolina según se describe en J. Med. Chem., 54(7), 2455-66 (2011). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,5, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (s,1H), 7,26 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 3,78-3,75 (m 4H), 3,07 - 2,80 (m, 5H).

Ejemplo 91 (Referencia)

4-(6-Bromo-3-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina:

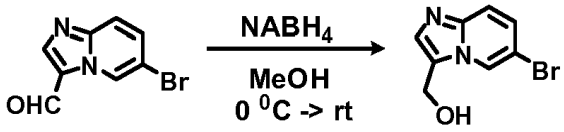


Se puede preparar 4-(6-bromo-3-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina según se describe en J. Med. Chem., 54(7), 2455-66 (2011).

Ejemplo 92 (Referencia)

Se puede preparar 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo como se muestra en el Esquema 39:

Esquema 39

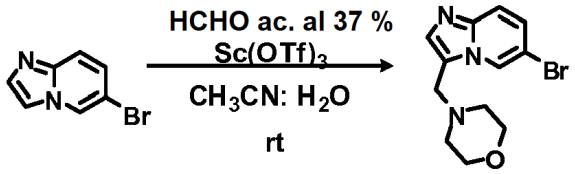


La disolución en agitación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído [ver Bioorg. Med. Chem. Let. 15(17), 5837-5844; 2007; Pub. de Sol. de. Pat. Int. núm. 2011/055320] (1,5 g, 6,6 mmol) en MeOH (20 mL) se enfrió hasta 0 °C y se agregó $NaBH_4$ (0,50 g, 13,2 mmol) en porciones durante un período de 20 min. El enfriamiento se retiró después de 1 h y se dejó en agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se aplacó con agua y se concentró mediante un evaporador rotatorio hasta secarse. Posteriormente, el concentrado sólido se diluyó con agua y se recogió en el embudo de Buchner mediante filtración por succión. El sólido se secó por succión para obtener (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol como un sólido cristalino amarillo pálido (0,83 g). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H). Ver J. Med. Chem., 54(7), 2455-66 (2011).

Ejemplo 93 (Referencia)

Se puede preparar 4-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolina como se muestra en el Esquema 40:

Esquema 40

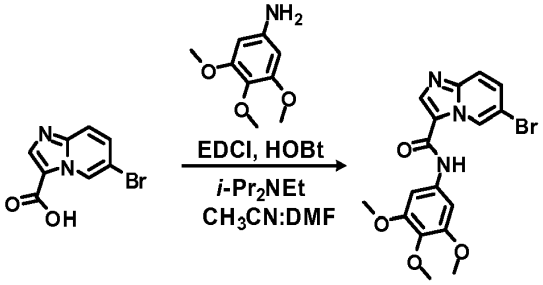


Se agitaron morfolina (1,91 g, 22mmol) y formaldehído ac. al 37 % (5 mL, 60 mmol) en acetonitrilo:agua (6:1, mL) durante 15 min a temperatura ambiente. Se agregaron 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (3,94 g, 20 mmol) y $Sc(OTf)_3$ secuencialmente a la disolución anterior y se agitaron durante 36 h a temperatura ambiente para observar el consumo completo de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con K_2CO_3 ac. (150 mL) y la suspensión se agitó durante 25 min. El sólido se recogió mediante filtración y se secó en el embudo para obtener 4-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolina (3,9 g). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,64 - 3,39 (m, 3H), 2,43 - 2,26 (m, 3H). Ver la Pub. de Sol. de Pat. Int. núm. 2005/0054701.

Ejemplo 94 (Referencia)

Se puede preparar 46-bromo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida como se muestra en el Esquema 41:

Esquema 41

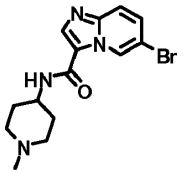


A una disolución en agitación de ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,91 g, 3,7 mmol), EDCI (1,08 g, 5,6 mmol), HOBt (0,76 g, 5,6 mmol) y 3,4,5-trimetoxianilina (0,76 g, 4,1 mmol) en acetonitrilo/DMF (8/3 mL) en argón

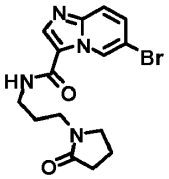
se agregó *i*-Pr$_2$NEt (2,00 g, 2,6 ml), 15,4 mmol) por goteo durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción homogénea amarronada resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción heterogénea se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración. El sólido se secó por succión en el embudo para obtener 6-bromo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (1,1 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,63 (s, 3H).

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos:

6-Bromo-N-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



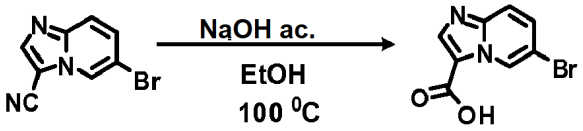
6-Bromo-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 95 (Referencia)

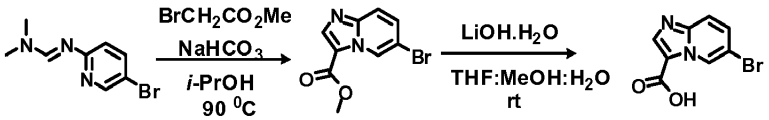
Se puede preparar ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico como se muestra en el Esquema 42 o el Esquema 43:

Esquema 42



Se calentó una disolución en agitación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo [JMC 54(7), 2455-2466; 2011] (1,0 g), EtOH (10 mL) y NaOH ac. (1,0 g, 10 mL) a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse mediante un evaporador rotatorio a presión reducida. Posteriormente, el sólido bruto se diluyó con agua, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl conc. hasta pH 4 mientras se agitaba. La suspensión resultante se filtró por succión y el sólido se secó durante toda la noche. Posteriormente, el sólido recogido se secó adicionalmente sobre P_2O_5 al vacío alto para obtener ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,91 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H).

Esquema 43



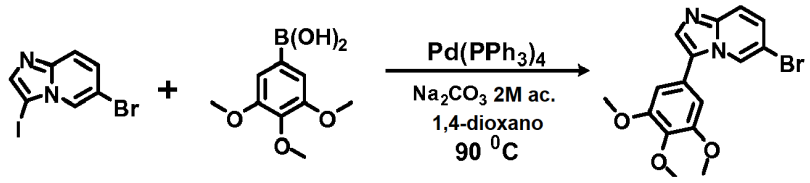
Se calentó la mezcla de reacción que contenía N'-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (6,5 g, 28,5 mmol), 2-bromoacetato de metilo (5,6 g, 3,5 mL, 37,0 mmol) y $NaHCO_3$ (4,1 g, 48,8 mmol) en *i*-PrOH (60 mL) a 90 °C en nitrógeno. El calentamiento se detuvo después de 12 h y la mezcla de reacción heterogénea densa se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. La suspensión resultante se recogió mediante filtración por succión y se obtuvo 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo (6,9 g) como un sólido blanco marrón claro después del secado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H). La hidrólisis del éster se llevó a cabo al agitar la disolución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g), LiOH. H_2O (1,2 g) en

THF/MeOH/H_2O (1/1/1, 75 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después de la hidrólisis completa del éster en el ácido correspondiente, se diluyó con agua/hielo y se acidificó con HCl 2N ac. hasta pH 6. El sólido resultante se filtró, se secó por succión y posteriormente se secó en P_2O_5 al vacío alto para obtener ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (2,2 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 96 (Referencia)

Se puede preparar 6-bromo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina como se muestra en el Esquema 44:

Esquema 44

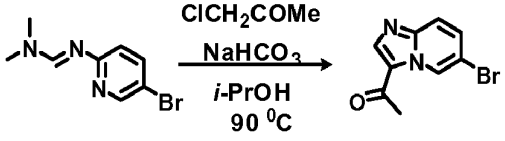


Se cargó un matraz de reacción con 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina (2,0 g, 6,2 mmol), ácido (3,4,5-trimetoxifenil)borónico (1,44 g, 6,8 mmol), Na_2CO_3 2M ac. (8 mL, 16 mmol), 1,4-dioxano (50 mL) y una barra de agitación. El contenido se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces mientras se agitaba. Posteriormente, se agregó el catalizador $Pd(PPh_3)_4$ (0,35 g, 0,30 mmol) al contenido de la reacción, se repitieron los ciclos de desgasificación y se calentaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró la mezcla de reacción bifásica a través de Celite® y se concentró el filtrado. El residuo sólido bruto se dividió entre CH_2Cl_2 (150 mL)/agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El concentrado bruto (2,2 g) se sometió a purificación mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g, 30-60 % EtOAC/hexanos como disolvente de elución) para obtener 6-bromo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina como un sólido blanco (1,0 g).

Ejemplo 97 (Referencia)

Se puede preparar 1-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona como se muestra en el Esquema 45:

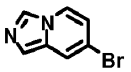
Esquema 45



Se calentaron (E)-N'-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (2,0 g, 8,8 mmol), 1-cloropropan-2-ona (1,2 mL, 1,4 g, 15 mmol), $NaHCO_3$ (1,3 g, 15,5 mmol) en 2-propanol (30 mL) a 90 °C en nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción oscura se enfrió y la suspensión heterogénea densa se diluyó con agua. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 1,0 g de 1-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). Ver Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(1), 403-412 (2007); Pub. de Sol. de. Pat. Int. núm. 2009/158011.

Ejemplo 98 (Referencia)

7-bromoimidazo[1,5-a]piridina:

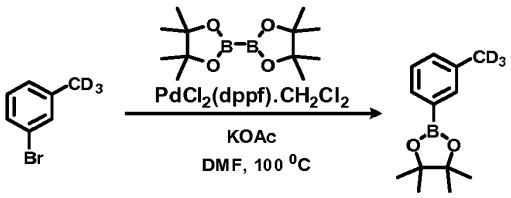


Se puede preparar 7-bromoimidazo[1,5-a]piridina según se describe en la Pub. de Sol. de Pat. Int. núm. 2005090304.

Ejemplo 99 (Referencia)

Se puede preparar 1-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etan-1-ona como se muestra en el Esquema 46:

Esquema 46

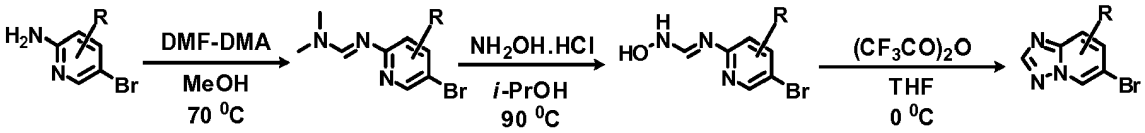


Se cargó un matraz de reacción con 1-bromo-3-(metil-d_3)benceno (2,0 g, 11,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,8 g, 23 mmol) y KOAc (2,25 g, 23 mmol), DMF (20 mL) y una barra de agitación. El contenido se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces mientras se agitaba. Posteriormente, se agregó catalizador $PdCl_2$ (dppf). CH_2Cl_2 (0,85 g, 1,15 mmol) al contenido de la reacción, se repitieron los ciclos de desgasificación y se calentaron a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró la mezcla de reacción a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con EtOAc (30 mL) y el filtrado se dividió entre EtOAc (150 mL) / agua (40 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se agitaron sobre $MgSO_4$/Celite®/Fluorosil® y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 80 g y 10-20 % EtOAC/hexanos como eluyente) para obtener 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metil-d_3)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un semisólido (2,85 g) y se usó en el acoplamiento de boronato sin purificación adicional.

Ejemplo 100 (Referencia)

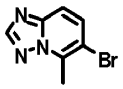
Se pueden preparar triazolopirimidinas usando el protocolo del Esquema 47, descrito como en Huntsman, E y Balsells, J., Eur. J. Org. Chem. 2005, (17), 3761-3765:

Esquema 47



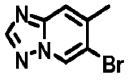
Se elaboraron los siguientes compuestos:

6-Bromo-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



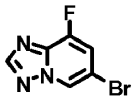
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H).

6-Bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).

6-Bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina:

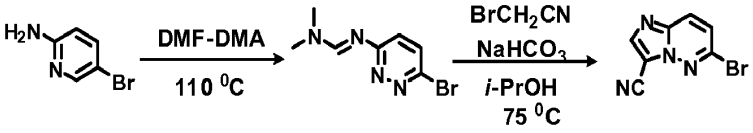


^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (app dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (dd, J= 9,9, 1,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,85 (d, J = 9,9 Hz).

Ejemplo 101 (Referencia)

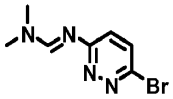
Se puede preparar 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo como se muestra en el Esquema 48:

Esquema 48



Ejemplo 102 (Referencia)

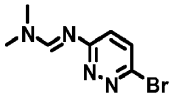
(E)-N'-(6-Bromopiridazin-3-il)-N,N-dimetilformimidamida



Se calentó 3-amino-6-bromopiridazina (5,0 g, 28,7 mmol) y se agitó con dimetilformamida dimetilacetal (5,36 g, 6,0 mL, 45,0 mmol) en nitrógeno a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción homogénea marrón se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión heterogénea resultante se agitó en EtOAc/hexanos (1:1, 75 mL) y se filtró. El sólido filtrado se secó por succión para obtener aparentemente (E)-N'-(6-bromopiridazin-3-il)-N,N-dimetilformimidamida (4,9 g) como un sólido cristalino rosa pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 103 (Referencia)

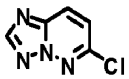
6-Bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo



Se calentaron (E)-N'-(6-bromopiridazin-3-il)-N,N-dimetilformimidamida (2,5 g, 10,9 mmol), bromoacetonitrilo (3,92 g, 32,7 mmol) y $NaHCO_3$ (1,8 g, 21,8 mmol) en *i*-PrOH (15 mL) a 75 °C durante 8 h mientras se agitaba el contenido. Posteriormente, la mezcla de reacción oscura se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se purificó mediante cromatografía rápida (Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® de 40 g y 15-30-50 % EtOAC/hexanos como disolvente de elución) para obtener 1,3 g de 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ejemplo 104 (Referencia)

6-Cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina

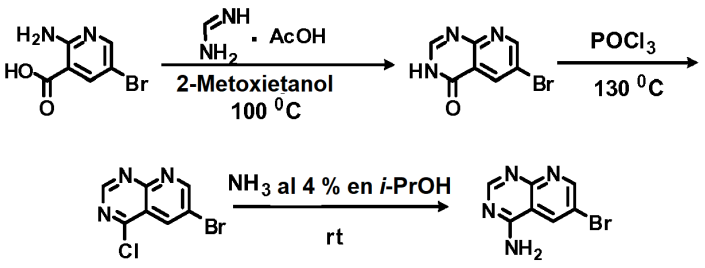


Se puede preparar (6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazina como se describe en J. Het. Chem., 12(1), 107-110 (1975).

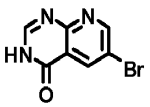
Ejemplo 105 (Referencia)

Se puede preparar bromopirido[2,3-d]pirimidin-4-amina como se muestra en el Esquema 49 y como se describe a continuación:

Esquema 49

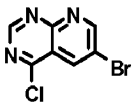


6-Bromopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



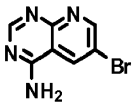
Se calentaron ácido 2-amino-5-bromonictoiníco (2 g) y acetato de formamidina (3,0 g) a 120 °C en 2-metoxietanol (15 ml) durante 36 h en argón. La mezcla de reacción heterogénea se diluyó con agua y se filtró. El sólido se secó por succión para obtener 1,7 g de 6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

6-Bromo-4-cloropirido[2,3-d]pirimidina:



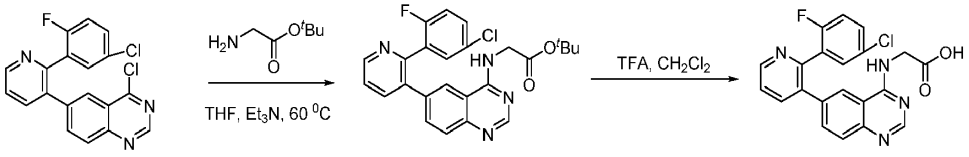
Se calentaron 6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (3,0 g) y $POCl_3$ (15 mL) a 130 °C en nitrógeno durante 3 h. La disolución oscura homogénea se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (150 mL). La suspensión marrón heterogénea se vertió sobre una mezcla de hielo/ $NaHCO_3$ ac. y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla marrón heterogénea se diluyó adicionalmente con EtOAc (75 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se dividió con NaCl ac., se separó, se agitó con $MgSO_4$ y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y gel de sílice. El filtrado amarillo pálido se concentró y el sólido bruto se agitó en 50 % EA/hexanos. Se obtuvo 6-bromo-4-cloropirido[2,3-d]pirimidina como un sólido cristalino amarillo pálido (1,8 g, pureza: 95 %) después de la filtración.

6-Bromopirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se agitaron 6-bromo-4-cloropirido[2,3-d]pirimidina (1,0 g) y NH_3 al 4 % en *i*-PrOH (25 mL) en un tubo sellado a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión heterogénea marrón pálida se concentró, se diluyó con agua y se filtró. El sólido marrón recogido de este modo se secó por succión para obtener 6-bromopirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,3 g, pureza: 97 %). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s a, 2H).

Ejemplo 106



ArCl (0,3 mmol), éster de glicina *terc*-butilo (0,4 mmol) y THF seco (2,5 mL) de partida se agregaron en un vial para microondas de 10 mL, a continuación, se agregó Et_3N (0,25 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante toda la noche.

A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 10 mL y se concentró. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 seco (3 mL) con la posterior adición de TFA (0,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los componentes volátiles se evaporaron y la mezcla resultante se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto correspondiente.

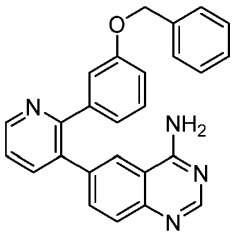
LC/MS: rt (A o B)

Método A: Columna: Luna 5 µ C8 (100 X 4,6 mm), velocidad de flujo 1,0 ml/min, fase móvil: A: H_2O 0,05 % TFA, B: CH_3CN 0,05 % TFA

Método B: Columna: Gemini 5 µ C18 (100 X 4,6 mm), velocidad de flujo 1,5 ml/min, fase móvil: A: H_2O 0,05 % HCOOH, B: CH_3CN 0,05 % HCOOH.

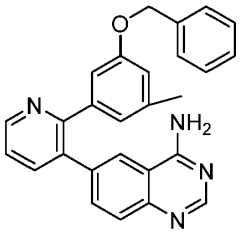
Ejemplo 107

6-(2-(3-(benciloxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



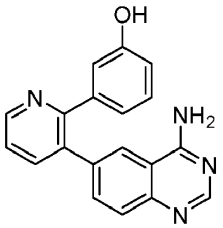
LCMS: rt 4,63 min (A), MS (m/e) 405 MH^+.

6-(2-(3-(benciloxi)-5-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



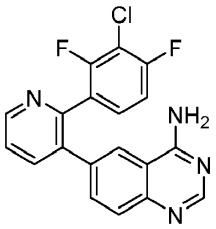
LCMS: rt 4,85 min (A), MS (m/e) 419 MH^+.

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)fenol



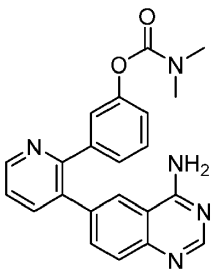
LCMS: rt 2,16 min (A), MS (m/e) 315 MH^+.

6-(2-(3-cloro-2,4-difluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina-



LCMS: rt 4,68 min (A), MS (m/e) 369 MH^+.

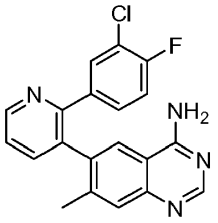
3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)fenil dimetilcarbamato



LCMS: rt 3,68 min (A), MS (m/e) 386 MH^+.

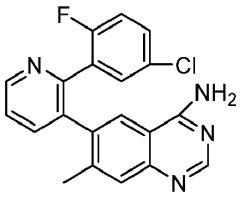
^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): 8,71 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-7-metilquinazolin-4-amina



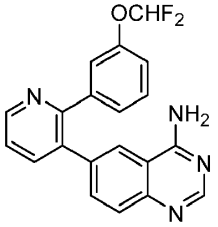
LCMS: rt 2,96 min (B), MS (m/e) 365 MH^+.

6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-7-metilquinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,82 min (B), MS (m/e) 365 MH^+.

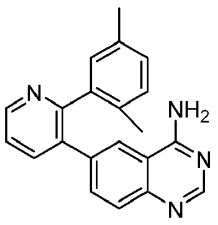
6-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,59 min (B), MS (m/e) 365 MH^+.

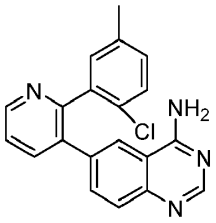
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,69 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,64 (t, J = 73,8 Hz, 1H).

6-(2-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,19 min (B), MS (m/e) 327 MH^+.

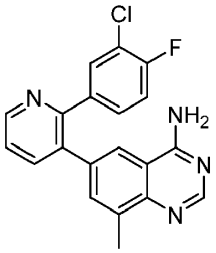
6-(2-(2-cloro-5-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,68 min (B), MS (m/e) 347 MH^+.

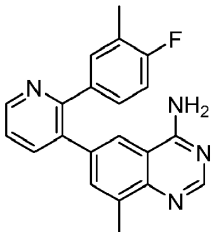
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,64 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-8-metilquinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,09 min (B), MS (m/e) 365 MH^+.

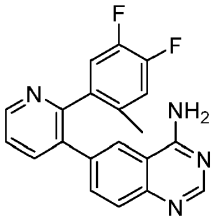
6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-8-metilquinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,67 min (B), MS (m/e) 345 MH^+.

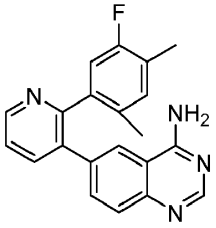
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,62 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

6-(2-(4,5-difluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



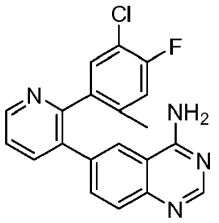
LCMS: rt 2,58 min (B), MS (m/e) 349 MH^+.

6-(2-(5-fluoro-2,4-dimetilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



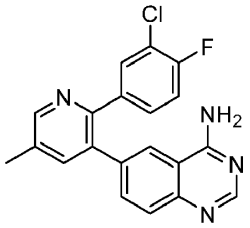
LCMS: rt 2,50 min (B), MS (m/e) 345 MH^+.

6-(2-(5-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 4,43 min (A), MS (m/e) 365 MH^+.

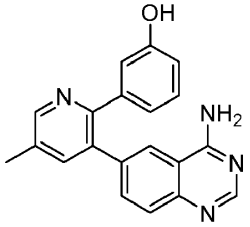
6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metilpiridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,09 min (B), MS (m/e) 365 MH^+.

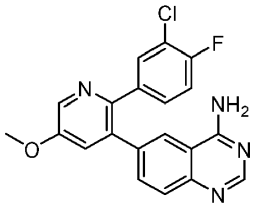
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,51 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)-5-metilpiridin-2-il)fenol



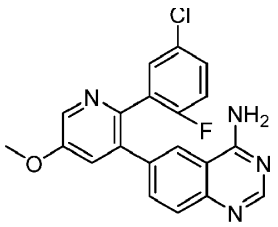
LCMS: rt 1,72 min (B), MS (m/e) 329 MH^+.

6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,29 min (B), MS (m/e) 381 MH^+.

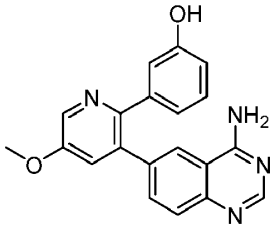
6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxipiridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,18 min (B), MS (m/e) 381 MH^+.

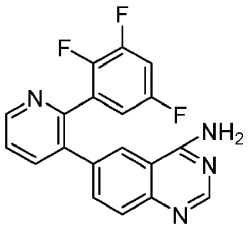
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,31 (s, 3H).

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)-5-metoxipiridin-2-il)fenol



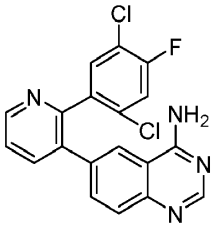
LCMS: rt 2,16 min (B), MS (m/e) 345 MH^+.

6-(2-(2,3,5-trifluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,63 min (B), MS (m/e) 353 MH^+.

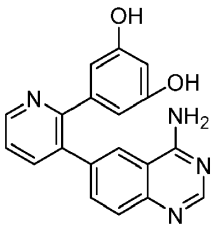
6-(2-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,06 min (B), MS (m/e) 386 MH^+.

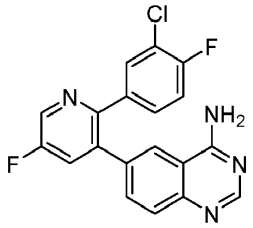
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,69 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H).

5-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diol



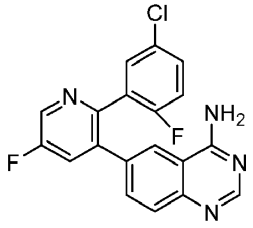
LCMS: rt 3,03 min (B), MS (m/e) 331 MH^+.

6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4-amina



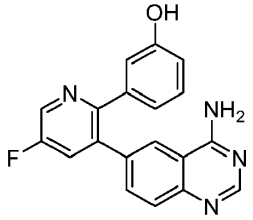
LCMS: rt 3,36 min (B), MS (m/e) 369 MH^+.

6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4-amina



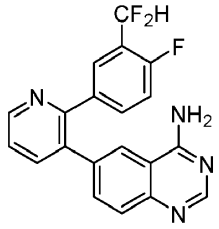
LCMS: rt 3,19 min (B), MS (m/e) 369 MH^+.

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)-5-fluoropiridin-2-il)fenol



LCMS: rt 2,35 min (B), MS (m/e) 333 MH^+.

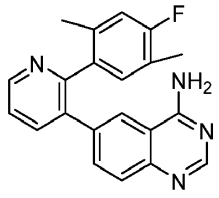
6-(2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,69 min (B), MS (m/e) 367 MH^+.

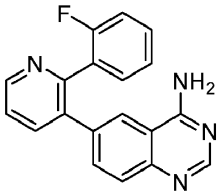
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,70 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,89 (t, J = 54,6 Hz, 1H).

6-(2-(4-fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



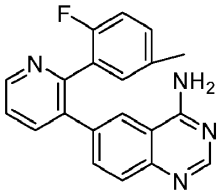
LCMS: rt 2,16 min (B), MS (m/e) 345 MH^+.

6-(2-(2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,13 min (B), MS (m/e) 317 MH^+.

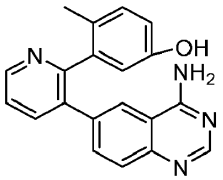
6-(2-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,46 min (B), MS (m/e) 331 MH^+.

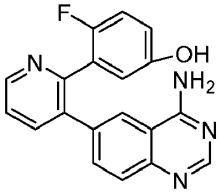
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,69 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)-4-metilfenol



LCMS: rt 1,64 min (B), MS (m/e) 329 MH^+.

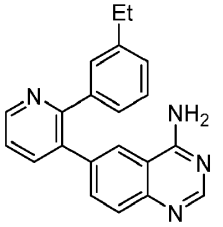
3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)-4-fluorofenol



LCMS: rt 1,88 min (B), MS (m/e) 333 MH^+.

^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,68 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H).

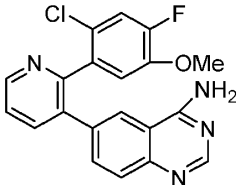
6-(2-(3-etilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,39 min (B), MS (m/e) 327 MH^+.

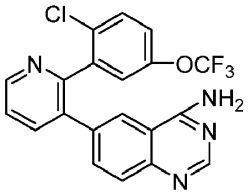
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,66 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 2,49 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

6-(2-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



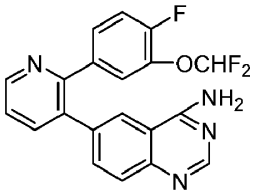
LCMS: rt 2,72 min (B), MS (m/e) 381 MH^+.

6-(2-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,28 min (B), MS (m/e) 417 MH^+.

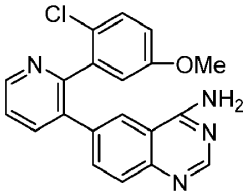
6-(2-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 4,41 min (A), MS (m/e) 383 MH^+.

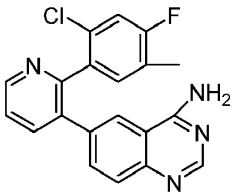
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,78 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 8,7, 1,8 Hz, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 6,71 (t, J = 72,9 Hz, 1H).

6-(2-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 4,03 min (A), MS (m/e) 363 MH^+.

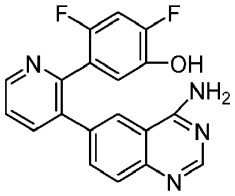
6-(2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 4,41 min (A), MS (m/e) 365 MH^+.

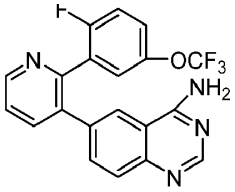
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,77 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,78(m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H),

5-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)-2,4-difluorofenol



LCMS: rt 3,46 min (A), MS (m/e) 351 MH^+.

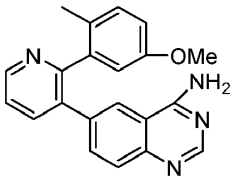
6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 5,06 min (A), MS (m/e) 401 MH^+.

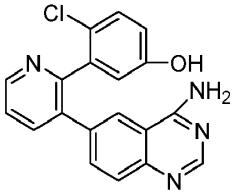
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,80 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H).

6-(2-(5-metoxi-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



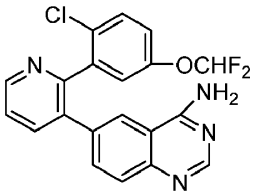
LCMS: rt 3,41 min (A), MS (m/e) 343 MH^+.

3-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)-4-clorofenol



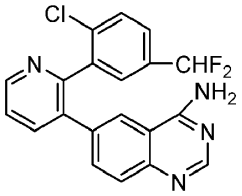
LCMS: rt 2,19 min (B), MS (m/e) 349 MH^+.

6-(2-(2-cloro-5-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



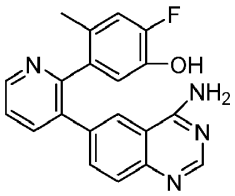
LCMS: rt 2,93 min (B), MS (m/e) 399 MH^+.

6-(2-(2-cloro-5-(difluorometil)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



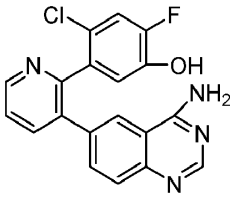
LCMS: rt 2,83 min (B), MS (m/e) 383 MH^+.

^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,71 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 6,78 (t, J = 56,1 Hz, 1H).



LCMS: rt 1,83 min (B), MS (m/e) 347 MH^+.

5-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)piridin-2-il)-4-cloro-2-fluorofenol

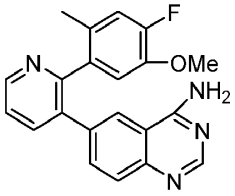


LCMS: rt 2,30 min (B), MS (m/e) 367 MH^+.

6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina

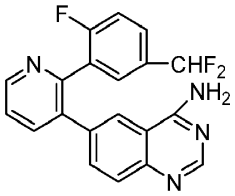
LCMS: rt 3,76 min (A), MS (m/e) 331 MH^+.

6-(2-(4-fluoro-5-metoxi-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,34 min (B), MS (m/e) 361 MH^+.

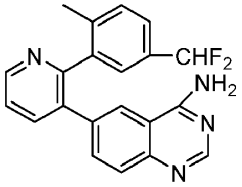
6-(2-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,64 min (B), MS (m/e) 367 MH^+.

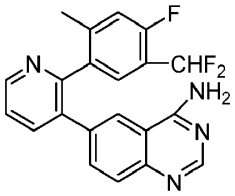
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,72 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,78 (t, J = 56,4 Hz, 1H).

6-(2-(5-(difluorometil)-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



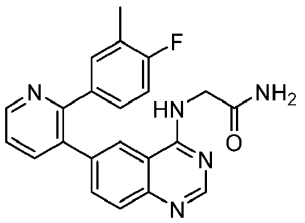
LCMS: rt 2,56 min (B), MS (m/e) 363 MH^+.

6-(2-(5-(difluorometil)-4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



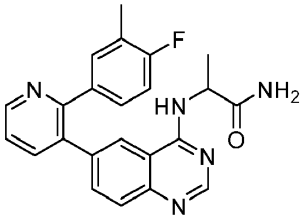
LCMS: rt 2,71 min (B), MS (m/e) 381 MH^+. ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,70 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,85 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H).

2-((6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)amino)acetamida



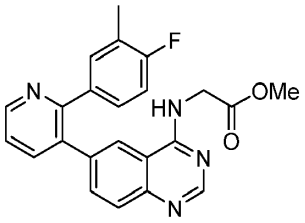
LCMS: rt 2,26 min (B), MS (m/e) 388 MH^+.

2-((6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)amino)propanamida



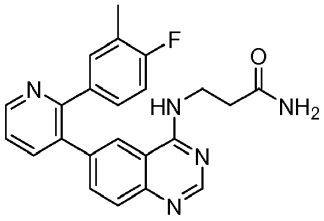
LCMS: rt 2,53 min (B), MS (m/e) 402 MH^+.

(6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)glicinato de metilo



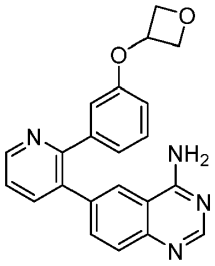
LCMS: rt 2,66 min (B), MS (m/e) 403 MH^+.

3-((6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)amino)propanamida



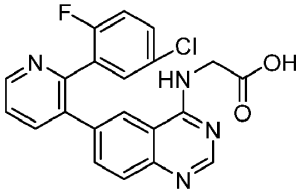
LCMS: rt 2,41 min (B), MS (m/e) 402 MH^+.

6-(2-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



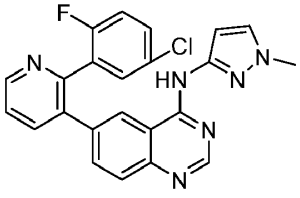
LCMS: rt 2,16 min (B), MS (m/e) 371 MH^+.

(6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)glicina



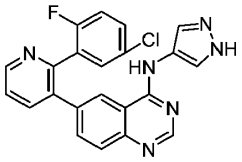
LCMS: rt 3,05 min (B), MS (m/e) 409 MH^+.

6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



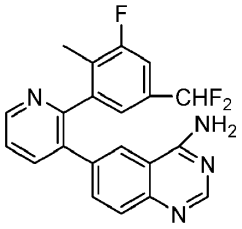
LCMS: rt 3,76 min (B), MS (m/e) 431 MH^+.

6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 3,20 min (B), MS (m/e) 417 MH^+.

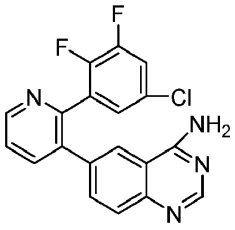
6-(2-(5-(difluorometil)-3-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,88 min (B), MS (m/e) 381 MH^+.

^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,71 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,68 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H).

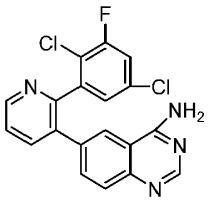
6-(2-(5-cloro-2,3-difluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,76 min (A), MS (m/e) 369 MH^+.

^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,73 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H).

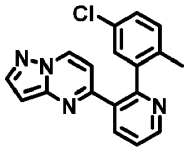
6-(2-(2,5-dicloro-3-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



LCMS: rt 2,94 min (B), MS (m/e) 386 MH^+.

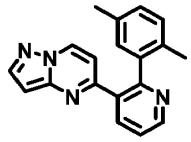
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,69 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H).

5-(2-(5-Cloro-2-metilfenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



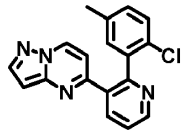
LCMS: rt 6,35 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 321 MH^+.

5-(2-(2,5-Dimetilfenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



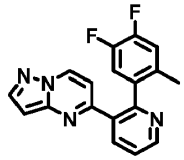
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,31 - 8,15 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). LCMS: rt 6,35 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 301 MH$^+$.

5-(2-(2-Cloro-5-metilfenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



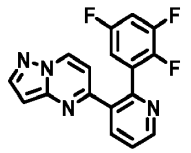
LCMS: rt 6,26 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 321 MH$^+$.

5-(2-(4,5-Difluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



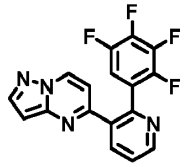
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,27 - 8,17 (app m, 2H), 7,62 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 11,5, 8,2, 2,8 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139,59 (ddd, J = 23,1, 11,9, 8,3 Hz), -142,89 (ddd, J = 23,2, 11,0, 8,5 Hz). LCMS: rt 6,28 min (A), pureza 98%, MS (m/e) 323 MH$^+$.

5-(2-(2,3,5-Trifluorofenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



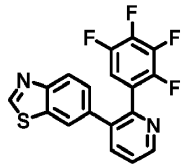
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,67 (dtd, J = 18,1, 8,6, 3,6 Hz), -134,41 (ddd, J = 23,0, 11,1, 3,2 Hz), -146,74 (ddt, J = 21,3, 15,4, 5,7 Hz). LCMS: rt 6,80 min (A), pureza 95%, MS (m/e) 327 MH$^+$.

5-(2-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



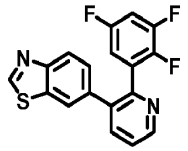
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (dddd, J = 11,0, 8,6, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139,46 (dt, J = 22,8, 11,7 Hz), --141,53 (dddd, J = 22,3, 12,5, 6,2, 3,4 Hz), -155,95 (tdd, J = 22,5, 8,4, 3,4 Hz), -156,81 (t, J = 21,7 Hz). LCMS: rt 7,28 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 345 MH$^+$.

6-(2-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



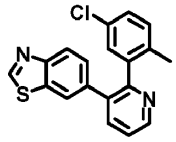
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dddd, J = 10,9, 8,4, 6,1, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139,52 (dt, J = 22,7, 11,7 Hz), -140,53 (dddd, J = 22,3, 12,5, 6,2, 3,4 Hz), -156,15 (tdd, J = 21,9, 8,4, 3,4 Hz), -156,62 (t, J = 21,5 Hz). LCMS: rt 7,95 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 361 MH$^+$.

6-(2-(2,3,5-Trifluorofenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



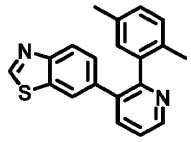
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz,1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (dddd, J = 11,3,9,0, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dddd, J = 7,9, 5,0, 3,1, 2,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,81 (dtd, J = 17,6, 8,6, 3,6 Hz), -134,17 (ddd, J = 23,0, 10,9, 3,2 Hz), -145,38 (ddt, J = 21,2, 15,1, 5,4 Hz). LCMS: rt 7,43 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 343 MH$^+$.

6-(2-(5-Cloro-2-metilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



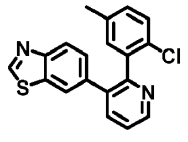
LCMS: rt 6,16 min (A), pureza 98%, MS (m/e) 337 MH$^+$.

6-(2-(2,5-Dimetilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



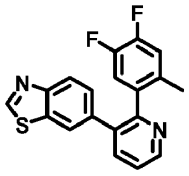
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (c, J = 1,5, 1,1 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). LCMS: rt 5,33 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 317 MH$^+$.

6-(2-(2-Cloro-5-metilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



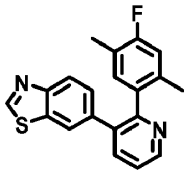
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,2, 2,1, 0,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS: rt 6,25 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 337 MH$^+$.

6-(2-(4,5-Difluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



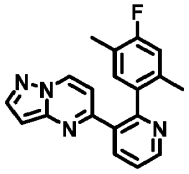
LCMS: rt 6,18min (A), pureza 99%, MS (m/e) 339 MH^+.

6-(2-(4-Fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



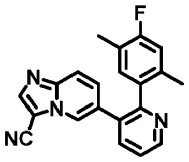
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,54 (t, J = 9,6 Hz).
LCMS: rt 5,61 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 335 MH^+.

5-(2-(4-Fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



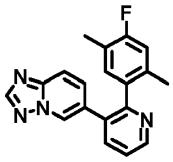
LCMS: rt 5,73 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 319 MH^+.

6-(2-(4-Fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo



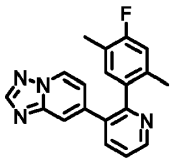
LCMS: rt 5,60 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 343 MH^+.

6-(2-(4-Fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



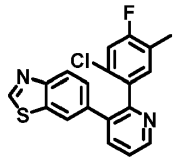
LCMS: rt 4,88 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 319 MH^+.

7-(2-(4-Fluoro-2,5-dimetilfenil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



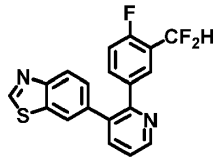
LCMS: rt 4,95 min (A), pureza 98%, MS (m/e) 319 MH^+.

6-(2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



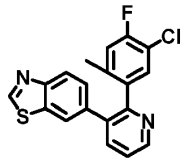
LCMS: rt 6,63 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 355 MH^+.

6-(2-(3-(Difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



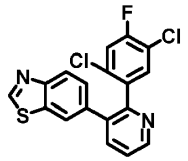
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, J = 54,2 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,73 (dd, J = 54,3, 4,6 Hz), -119,33 (dt, J = 11,2, 5,5 Hz). LCMS: rt 6,35 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 357 MH^+.

6-(2-(2-Cloro-4-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



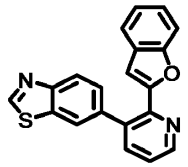
LCMS: rt 6,65 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 355 MH^+.

6-(2-(2,5-Dicloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



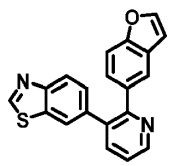
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,24 (t, J = 8,7 Hz). LCMS: rt 7,85 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 376 MH^+.

6-(2-(Benzofuran-2-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



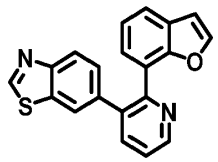
LCMS: rt 6,83 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 329 MH^+.

6-(2-(Benzofuran-5-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



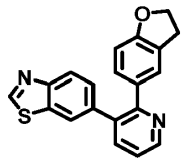
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H). LCMS: rt 5,12 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 329 MH$^+$.

6-(2-(Benzofuran-6-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



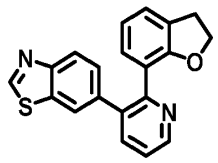
LCMS: rt 5,45 min (A), pureza 95%, MS (m/e) 329 MH$^+$.

6-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



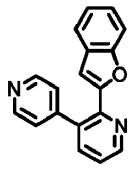
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 0,5 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H). LCMS: rt 4,81 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 331 MH$^+$.

6-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



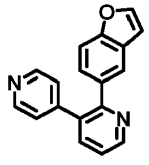
LCMS: rt 4,90 min (A), pureza 94%, MS (m/e) 329 MH$^+$.

2-(Benzofuran-2-il)-3,4'-bipiridina



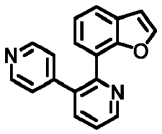
LCMS: rt 4,75 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 273 MH$^+$.

2-(Benzofuran-5-il)-3,4'-bipiridina



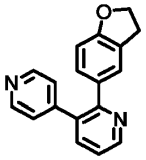
LCMS: rt 3,71 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 273 MH$^+$.

2-(Benzofuran-7-il)-3,4'-bipiridina



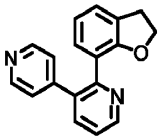
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,6 Hz, 1H), 8,34 (ddd, J = 4,4, 1,7, 0,6 Hz, 2H), 7,99 (ddd, J = 7,8, 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,40 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (ddd, J = 4,4, 1,6, 0,5 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H). LCMS: rt 3,93 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 273 MH^+.

2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3,4'-bipiridina



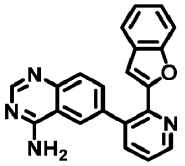
LCMS: rt 3,18 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 275 MH^+.

2-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)-3,4'-bipiridina



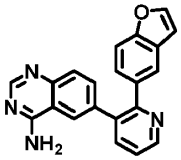
LCMS: rt 3,45 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 275 MH^+.

6-(2-(Benzofuran-2-il)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



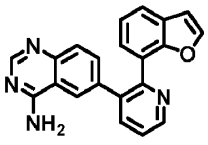
LCMS: rt 4,60 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 339 MH^+.

6-(2-(Benzofuran-5-il)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



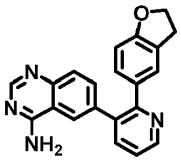
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s a, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,58 - 8,51 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H). LCMS: rt 3,33 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 339 MH^+.

6-(2-(Benzofuran-7-il)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



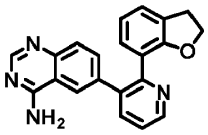
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s a, 2H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H). LCMS: rt 3,58 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 339 MH^+.

6-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



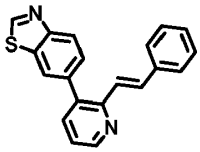
LCMS: rt 2,83 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 341 MH^+.

6-(2-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



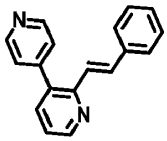
LCMS: rt 2,90 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 341 MH^+.

(*E*)-6-(2-estirilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol



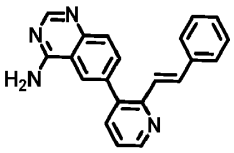
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H). LCMS: rt 5,90 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 315 MH^+.

(*E*)-2-Estiril-3,4'-bipiridina



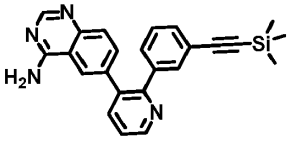
LCMS: rt 4,61 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 259 MH^+.

(*E*)-6-(2-Estirilpiridin-3-il)quinazolin-4-amina



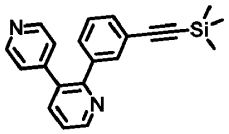
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,73 (m, 6H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H). LCMS: rt 4,00 min (A), pureza 95%, MS (m/e) 325 MH^+.

6-(2-(3-((Trimetilsilil)etinil)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



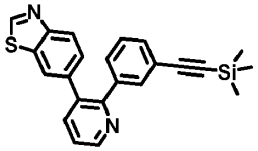
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (s a, 2H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 0,17 (s, 9H). LCMS: rt 5,80 min (A), pureza 95%, MS (m/e) 395 MH^+.

2-(3-((Trimetilsilil)etinil)fenil)-3,4'-bipiridina



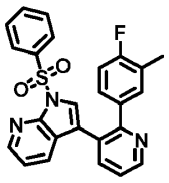
LCMS: rt 6,43 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 329 MH^+.

6-(2-(3-(Trimetilsilil)etinil)fenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



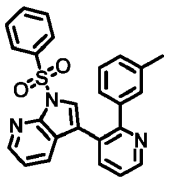
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,48 (c, J = 1,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 6,1, 3,0, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 0,17 (s, 9H). LCMS: rt 7,98 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 385 MH^+.

3-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



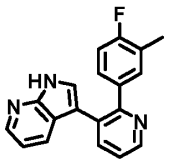
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (ddt, J = 8,3, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 7,7, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 1,9 Hz, 3H). LCMS: rt 6,93 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 444 MH^+.

1-(Fenilsulfonil)-3-(2-(*m*-tolil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



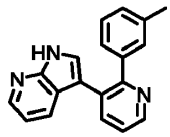
LCMS: rt 5,89 min (A), pureza 96%, MS (m/e) 426 MH^+.

3-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



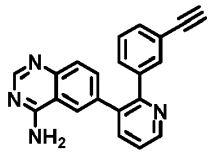
Se transfirió NaOH sólido (50 mg, 1,25 mmol) a la disolución homogénea en agitación de 3-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (150 mg, 0,34 mmol) y MeOH (4,0 mL). El vial se tapó y se calentó a 90 °C con agitación. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC en gel de sílice y LC/MS después de 3 h. La disolución heterogénea semianaranjada se concentró, se diluyó con agua (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión heterogénea se filtró por succión y se secó. El sólido blanquecino bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con TFA como modificador. Las fracciones de producto se concentraron y se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. El sólido blanco resultante (78 mg, 75 %) se recogió mediante filtración por succión y se secó para obtener 3-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s a, 1H), 8,59 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 7,10 (ddd, J = 7,7, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,87 - -119,03 (m). LCMS: rt 4,23 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 304 MH^+.

3-(2-(*m*-Tolil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



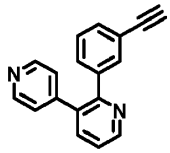
Se preparó 3-(2-(*m*-tolil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina de manera análoga al procedimiento descrito para 3-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina a partir de 1-(fenilsulfonil)-3-(2-(*m*-tolil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LCMS: rt 3,93 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 286 MH^+.

6-(2-(3-Etinilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina



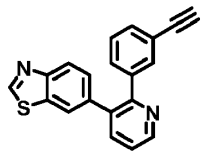
Se agitaron 6-(2-(3-((trimetilsilil)etinil)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,253 mmol) y K_2CO_3 (70 mg, 0,50 mmol) en MeOH (4 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse después de completar la protodesililación. El residuo bruto se dividió entre CH_2Cl_2/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante Combiflash® companion system® con columna de gel de sílice RediSep® (4 g) y 30-100 % EtOAC/hexanos-100 % EtOAc-3 % NH_3 2M/MeOH en EtOAC como gradiente de disolvente de elución para obtener 6-(2-(3-etinilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina como un sólido blanco (67 mg, 82 %) después de la concentración de las fracciones de producto. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 6,7, 3,5, 1,8 Hz, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,05 (s, 1H). LCMS: rt 3,90 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 323 MH^+.

2-(3-Etinilfenil)-3,4'-bipiridina



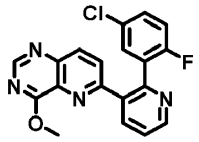
Se preparó 2-(3-etinilfenil)-3,4'-bipiridina de manera similar a 6-(2-(3-etinilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina a partir de la 2-(3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-3,4'-bipiridina correspondiente. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H). LCMS: rt 4,18 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 257 MH^+.

6-(2-(3-Etinilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol



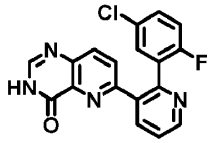
Se preparó 6-(2-(3-Etinilfenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol de manera similar a 6-(2-(3-etinilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4-amina a partir del 6-(2-(3-(trimetilsilil)etinil)fenil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol correspondiente. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,8, 0,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 0,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 1,6, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 5,4, 3,1, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 4,09 (s, 1H). LCMS: rt 5,83 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 313 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina



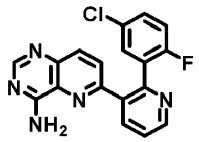
Se obtuvo 6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina de manera análoga a la preparación de 6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina mediante reacción de Suzuki-Miyura de 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 - 8,78 (app m, 2H), 8,27 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,45 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,7, 8,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,02 (ddd, *J* = 10,3, 6,5, 4,5 Hz). LCMS: rt 4,93 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 367 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Se preparó 6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona mediante desmetilación de 6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-4-metoxipirido[3,2-d]pirimidina en condiciones ácidas análogas al procedimiento para la preparación de 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,7, 8,9 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,60 (ddd, *J* = 10,1, 6,4, 4,5 Hz). LCMS: rt 4,65 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 353 MH^+.

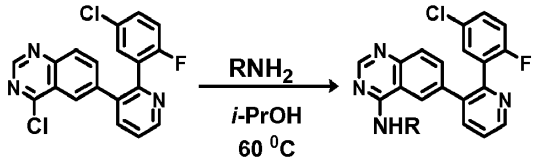
6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



Se preparó 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina de manera análoga al procedimiento señalado en la preparación de 6-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina a partir de 6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (dd, J= 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,42 - 8,32 (app m, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,46 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (app t, *J* = 9,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,04 - -119,17 (m).

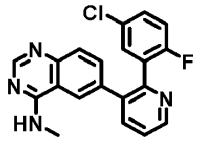
LCMS: rt 4,65 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 352 MH^+.

Procedimiento general para la preparación de 6-(2-arilpiridin-3-il)-N-substituido-quinazolin-4-aminas



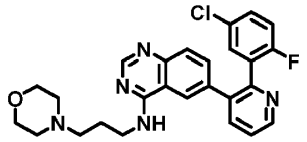
Se agregaron 4-cloro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolina (70 mg, 0,2 mmol), RNH_2 correspondiente (1,3 eq.) y *i*-PrOH (2 mL) a un vial tapado con rosca (20 ml) que contenía una barra de agitación. El vil se tapó firmemente y se calentó con agitación en un bloque de calentamiento/agitación durante 6 h. La mezcla de reacción semiheterogénea se concentró hasta secarse y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de fase inversa con acetronitrilo/agua que contenía TFA como modificador en condiciones de gradiente de disolvente. Las fracciones de producto se concentraron, se neutralizaron mediante $NaHCO_3$ ac. y se extrajeron en EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró para refinar y se concentró. Las muestras concentradas se sometieron a liofilización para obtener los productos respectivos como sólidos amorfos.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilquinazolin-4-amina



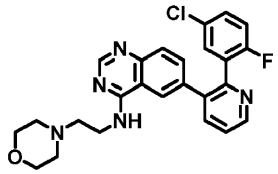
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,31 (c, *J= 4,5* Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,02 7,02 (app d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,15 (ddd, *J* = 10,1, 6,1, 4,3 Hz). LCMS: rt 4,76 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 365 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(3-morfolinopropil)quinazolin-4-amina



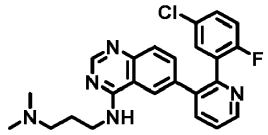
LCMS: rt 4,08 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 478 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)quinazolin-4-amina



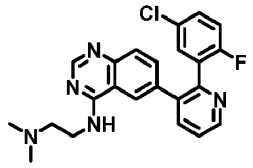
LCMS: rt 4,03 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 464 MH^+.

N1-(6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)-N-(3-(N,N-dimetilamino)propil)quinazolin-4-amina



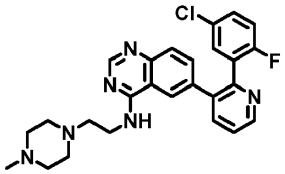
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,02 (dd, J= 9,6, 8,8 Hz, 1H), 3,52 (c, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,79 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,19 (app ddd, *J* = 10,1, 5,8, 4,3 Hz). LCMS: rt 4,03 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 436 MH^+.

N1-(6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)quinazolin-4-amina



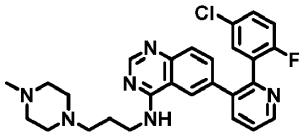
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H),, 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 3,63 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,59 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,19 (dt, *J* = 9,9, 5,2 Hz). LCMS: rt 3,96 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 422 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)quinazolin-4-amina



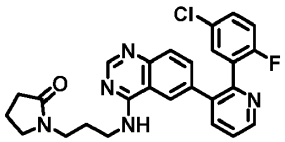
LCMS: rt 3,95 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 477 MH^+.

6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)quinazolin-4-amina



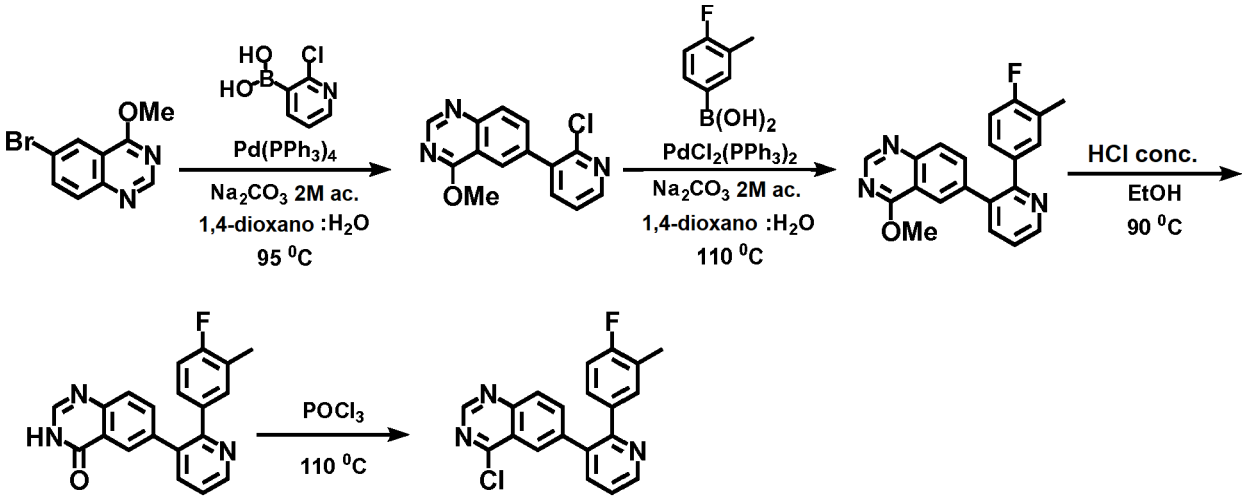
LCMS: rt 3,90 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 492 MH^+.

1-(3-((6-(2-(5-Cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4-il)amino)propil)pirrolidin-2-ona

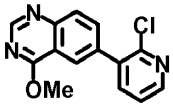


LCMS: rt 4,93 min (A), pureza 99%, MS (m/e) 476 MH^+.

Preparación de 4-cloro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolina



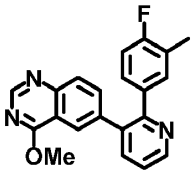
6-(2-Cloropiridin-3-il)-4-metoxiquinazolina



Se agregaron ácido 2-cloro-3-piridinaborónico (5,0 g, 31,5 mmol), 6-bromo-4-metoxil-quinazolina (6,0 g, 25,1 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,75 g, 1,51 mmol) a un matraz de 500 ml con la posterior adición de Na_2CO_3 2 N acuoso (39 mL, 78 mmol) y 1,4- dioxano (120 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 95 °C en N_2 durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se procesó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El jarabe viscoso marrón bruto se agitó en hexanos-acetato de etilo (v/v: 13:1, 100 mL) y se filtró para proporcionar 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (6,25 g, 91 %) después de secar por succión el sólido recogido en el embudo. ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,8

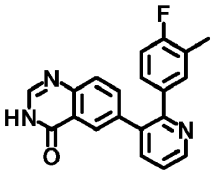
Hz, 1H), 8,30 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,23 (s, 3H). MS (m/e) 272 MH^+. Pureza 94%.

6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-4-metoxiquinazolina



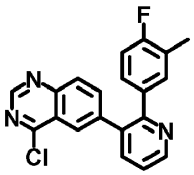
Se agregaron 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (6,25 g, 23,0 mmol), ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (4,4 g, 28,6 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,81 g, 1,2 mmol) en un matraz de 500 ml con la posterior adición de Na_2CO_3 2 N acuoso (35 mL, 70,0 mmol) y 1,4- dioxano (130 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C en N_2 durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se procesó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El sólido amarillo pálido bruto se agitó a temperatura ambiente en hexanos-acetato de etilo (v/v: 10:1, 110 mL) y se filtró para proporcionar 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (5,7 g, 72 %). ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,65 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (m/e) 346 MH^+. Pureza 95%.

6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4(1H)-ona



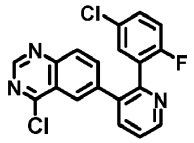
Se agregaron 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (5,7 g, 16,5 mmol) y etanol anhidro (55 mL) a un matraz de 250 mL con posterior adición de HCl conc. (6 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró después de enfriarse hasta temperatura ambiente. El sólido se diluyó con agua (60 mL) y se basificó (pH =10) por la adición lenta de disolución de Na_2CO_3 acuosa saturada. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración por succión. La torta de filtro se lavó con agua (300 mL) y se secó por succión (12 h). El sólido blanco se secó adicionalmente al vacío alto sobre P_2O_5 para obtener 6-(2-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4(1H)-ona (5,1 g, 93 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): 8,64 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). MS (m/e) 332 MH^+. Pureza 95%.

4-Cloro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolina



Se agregaron 6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolin-4(1H)-ona (5,0 g, 15 mmol) y $POCl_3$ (20 mL) en un matraz de 250 mL. La mezcla heterogénea en agitación se calentó a 110 °C en N_2 durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporó el exceso de $POCl_3$. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco y se vertió en un vaso de precipitados que contenía una mezcla en agitación en agua helada, Na_2CO_3 acuoso saturado y CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó de la disolución bifásica transparente, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El sólido resultante se cargó sobre una columna de gel de sílice prelavada (NEt_3 al 2 % en 2/1 Hexanos/EtOAc) y se purificó (30 % -50 % EtOAc/hexanes en gradiente de elución) para proporcionar 4-cloro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolina como un sólido blanco (4,75 g, 90 %). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (m/e) 350 MH^+. Pureza 97%.

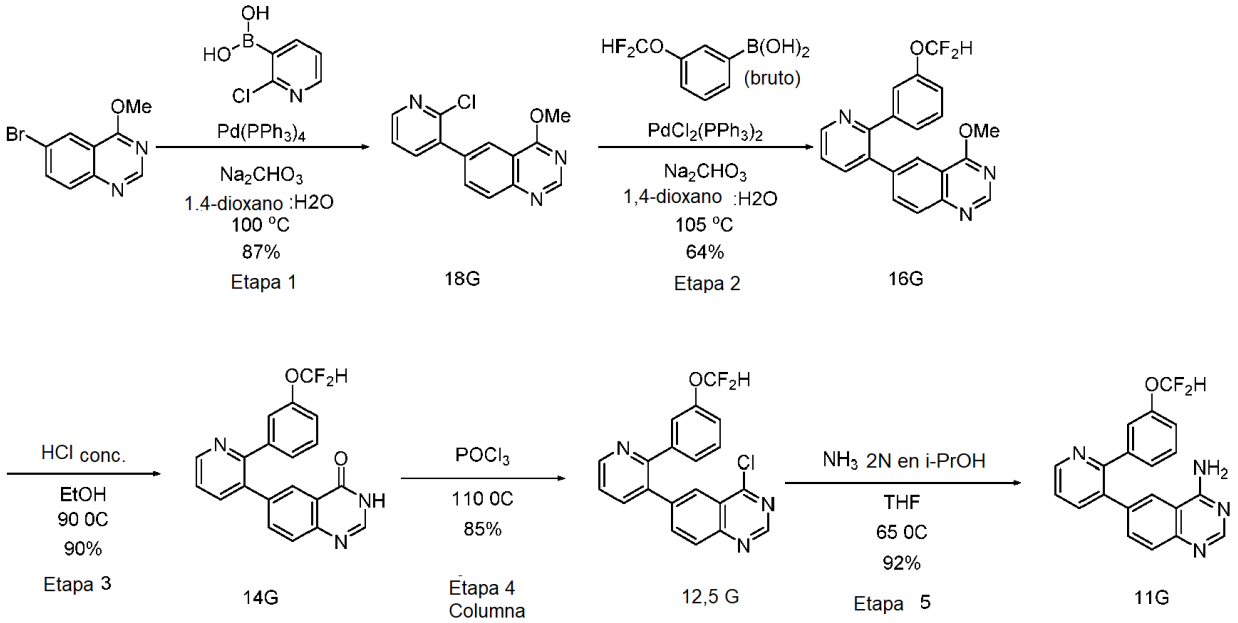
4-Cloro-6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolina



Se obtuvo 4-cloro-6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolina de manera similar a la preparación de 4-cloro-6-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)quinazolina a partir de 6-(2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (app t, J = 9,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,93 (dt, J = 10,3, 5,3 Hz). LCMS: rt 7,98 min (A), pureza 97%, MS (m/e) 370 MH^+.

Ejemplo 108



Etapa 1:

Se agregaron ácido 2-cloro-3-piridinaborónico (16,5 g, 105 mmol), 6-bromo-4-metoxiquinazolina (20 g, 84 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,85 g, 4,2 mmol) a un matraz de 1 L con la posterior adición de Na_2CO_3 (26,6 g, 250 mmol), 1,4-dioxano (350 mL) y agua (110 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C en N_2 durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla diluyó con EtOAc (800 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto bruto se agitó con EtOAc (40 mL) y hexanos (500 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con hexanos (300 mL). El producto obtenido (20 g, 87 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (~95 % de pureza mediante LC-MS)

Etapa 2:

Se suspendieron KOAc (26,4 g, 269 mmol), bis(pinacolato)diboro (30 g, 116 mmol), 3-(difluorometoxi)bromobenceno (20 g, 90 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (7,3 g, 9 mmol) en 1,4- dioxano seco (280 ml) y se calentaron a 100 °C en N_2 durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla diluyó con EtOAc (600 mL) y agua (200 mL). A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A un matraz de 1 L con el producto bruto anterior se agregaron 6-(2-cloropiridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (18 g, 66 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,3 g, 3,3 mmol), Na_2CO_3 (21 g, 198 mmol), 1,4- dioxano (240 mL) y agua (80 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 105 °C en N_2 durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla diluyó con EtOAc (800 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La sustancia bruta se sometió

a purificación en columna (hexanos-acetato de etilo, 3:2 a 1:1) para proporcionar el producto como un sólido blanco (16 g, 64 %).

Etapa 3:

Se disolvió 6-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)-4-metoxiquinazolina (16 G, 42 mmol) en 210 mL de EtOH, después se agregó HCl conc. (20 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C en N_2 durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se neutralizó mediante la adición de disolución de Na_2CO_3 sat. A continuación, se agregó EtOAc (600 mL) para disolver el sólido. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (cada una con 300 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto obtenido (14 g, 90 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (~96 % de pureza mediante LC-MS)

Etapa 4:

Se colocó 6-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (14 g, 38 mmol) en un matraz de 500 mL, después se agregó $POCl_3$ (50 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C en N_2 durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 seco y se vertió en un vaso de precipitados de 1 L que incluía CH_2Cl_2 (~300 mL), dis. de Na_2CO_3 sat. (~200 mL) y hielo (~200 g). Después de que la temperatura de la mezcla de reacción aumentó hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y se lavó con CH_2Cl_2 (~600 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces (cada una con 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se enjuagó con purificación en columna (hexanos/acetato de etilo = 2/1 a 1/1 incluido Et_3N al 2 %) para proporcionar el producto (12,5 g, 85 %) que se usó en la siguiente etapa inmediatamente.

Etapa 5:

El intermediario de cloro anterior (12,5 g, 33 mmol) se disolvió en 60 mL de THF seco, después se agregó NH_3 2N en disolución de IPA (120 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65 °C en un matraz de presión durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles. Después se agregó agua (100 mL), con la posterior adición de disolución de Na_2CO_3 sat. (30 mL). El sólido blanco se filtró y se lavó con agua (100 mL). El filtrado se extrajo por EtOAc (cada uno con 400 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El sólido combinado se agitó con EtOAc-MeOH (9:1, 100 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido blanco se filtró y se secó para proporcionar el producto (11,0 g, 92 %) con la pureza de 98 %.

^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,67 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H).

EJEMPLO BIOLÓGICO 1: Ensayo SMAD3 (p-Ser423/425) AlphaScreen® *SureFire*®

El ensayo p-SMAD-3 (Ser423/425) *SureFire*® se ha diseñado para medir la fosforilación de p-SMAD-3 (Ser423/425) celular endógeno en lisados celulares y es un sistema para detectar moduladores de activación de receptor (p. ej., agonistas y antagonistas), así como agentes que actúan intracelularmente, tales como inhibidores de molécula pequeña de eventos anteriores. El ensayo medirá la activación de p-SMAD-3 (Ser423/425) por receptores clonados o endógenos y se puede aplicar a células primarias.

Protocolos del ensayo P-SMAD-3 (Ser423/425) *SureFire*®

Etapa A: Preparación de tampones

Tampón de lisis 1X: Se diluyó 1 ml de tampón de lisis 5X con 4 ml de agua estéril. Después de la dilución, el exceso de tampón de lisis 1X se puede congelar y descongelar hasta 5 veces sin pérdida de actividad.

Tampón de activación: El tampón se calentó lentamente hasta 37 °C y se mezcló suavemente para resuspenderse. El tampón de activación se puede almacenar a temperatura ambiente sin pérdida de actividad.

Tampón de reacción: El tampón se mantuvo 4 °C mientras estaba en uso.

Kit de IgG de proteína A AlphaScreen®: El kit se almacenó a 4 °C en la oscuridad.

Tampón de reacción + Tampón de activación + perlas aceptoras AlphaScreen®: Se mezclaron el tampón de reacción (40 partes), el tampón de activación (10 partes) y las perlas aceptoras (1 parte) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente y se usó el mismo día. La mezcla se agregó a placas de 384 pocillos; el exceso de mezcla se descartó.

Tampón de dilución + perlas donantes AlphaScreen®: Se mezclaron el tampón de dilución (20 partes) y las perlas donantes (1 parte) y la mezcla se almacenó a temperatura ambiente y se usó el mismo día. El exceso de mezcla se descartó.

Muestras testigo del ensayo: Después de la reconstitución en 250 µl de agua, los lisados estaban a -20 °C en alícuotas de un solo uso.

Etapa B: Preparación de muestras y células

El protocolo de ensayo de 96 pocillos para las células adherentes 293FT y RMS13 se puede llevar a cabo manualmente o con alto rendimiento con robots de manipulación de líquidos.

Las células (80 µL de células para placas de 96 pocillos) se colocaron en placas para cultivo de tejido recubiertas con colágeno en medio RPMI o FreeStyle (Invitrogen) y se incubaron durante toda la noche. Para el análisis manual, se usaron 6 placas para GDF8, 6 placas para TGFβ y opcionalmente 6 placas para Alk5ca(ALK5 activo constitutivamente).

Las placas de dilución de compuesto se prepararon de la siguiente manera: Se transfirieron 12 µL de DMSO a la primera columna de la placa de 96 pocillos y se transfirieron 16 µL de DMSO a las columnas 2-12 de la placa de 96 pocillos. Se transfirieron 12 µL de disolución de compuesto a la primera columna de la placa de 96 pocillos que contenía DMSO. Se llevó a cabo una dilución triple hasta la columna 10 de la placa de 96 pocillos que contenía DMSO.

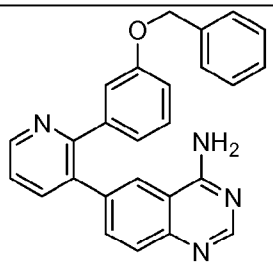
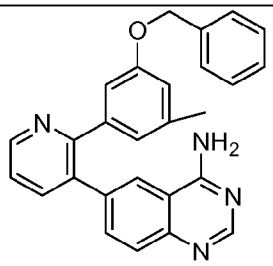
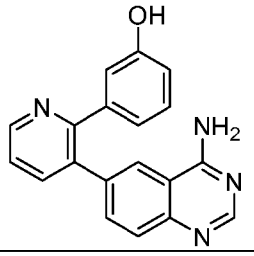
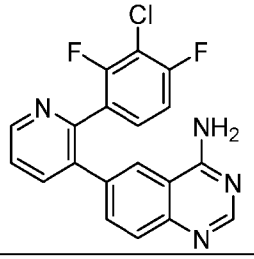
Etapa C: Tratamiento y análisis

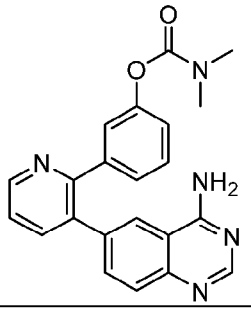
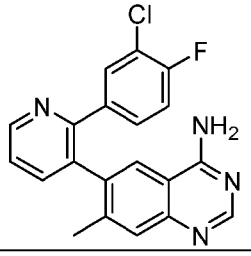
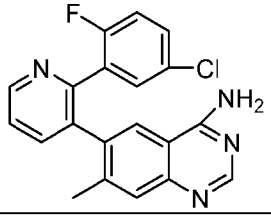
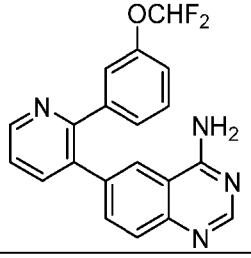
Las placas que contenía las células se trataron con los compuestos durante aproximadamente 10 minutos y después se agregó el ligando. Se agregaron GDF8 o TGFb a las placas para estimular. Las células 293FL se estimularon durante 90 minutos a 37 °C; y las células RMS13 se estimularon durante 60 minutos a 37 °C. A continuación, el medio se retiró de las células y se agregó el tampón de lisis 1X (aproximadamente 25 µL) y la placa se agitó suavemente en un agitador de placa durante 5-10 minutos.

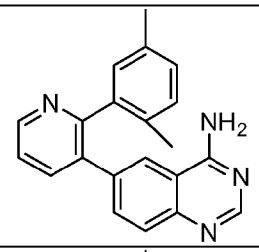
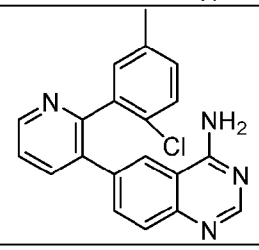
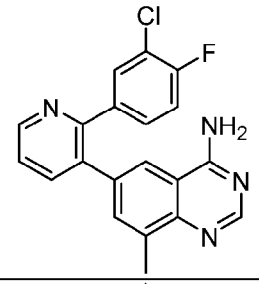
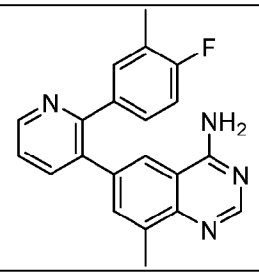
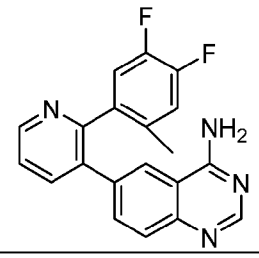
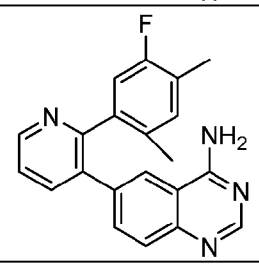
A continuación, el lisado (5µL) se colocó en placas planas de 384 pocillos evitando la generación de burbujas. A esto se agregó la mezcla de tampón de reacción + tampón de activación + perlas aceptoras AlphaScreen® (5 µL). La placa se selló con una cubierta adhesiva y se protegió contra la luz (p. ej., con una lámina metálica), y se agitó suavemente en el agitador de placa durante 2 horas a temperatura ambiente.

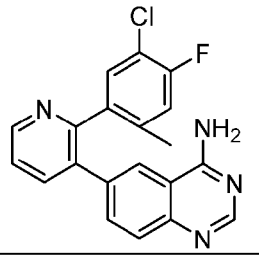
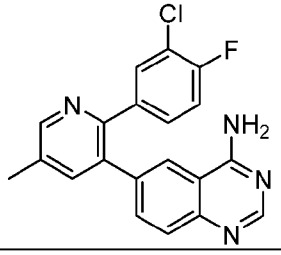
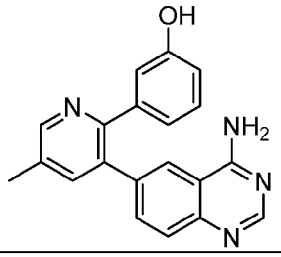
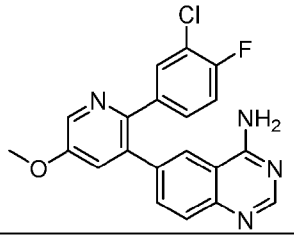
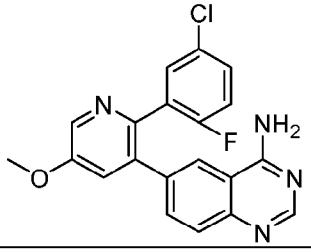
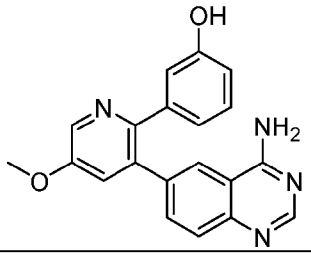
A continuación, se agregó el tampón de dilución + perlas donantes AlphaScreen® (2 µL) y la placa se intubó en el agitador de placa durante 1½ hora adicional. Después de la finalización, la placa se leyó en un lector de placa Synergy-4 o Enspire, usando los ajustes de AlphaScreen® pSMAD3®.

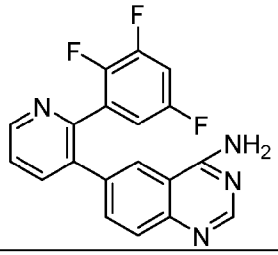
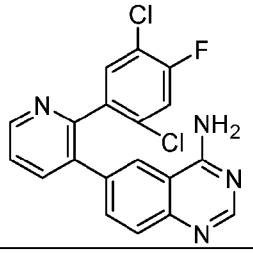
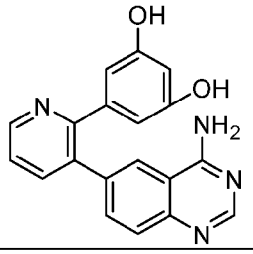
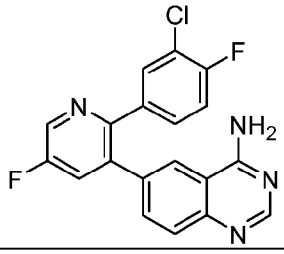
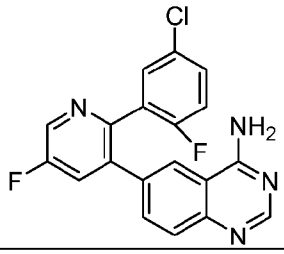
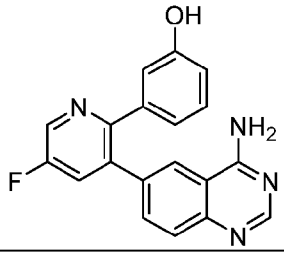
Los resultados representativos para la inhibición de la señalización de GDF8 se muestran en la **Tabla 2** (datos = GDF psMAD (MPCII) (µM)):

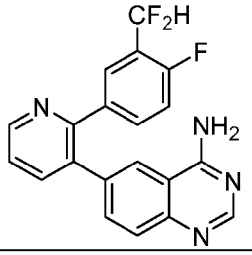
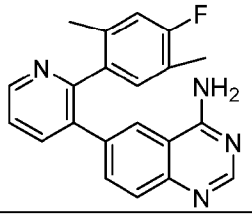
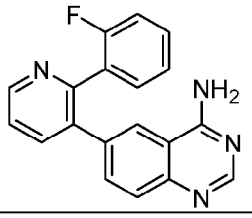
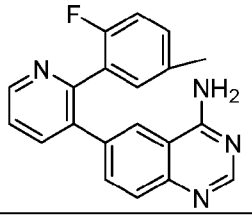
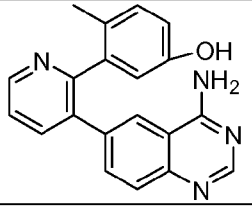
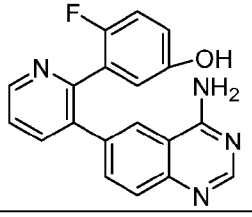
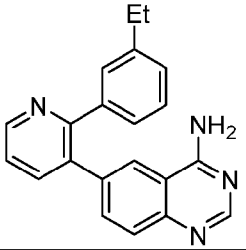
N.°	Estructura	Sal	Datos
975		Original	--
976		Original	--
977		Original	1,004
978		TFA	1,866

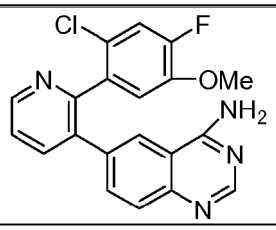
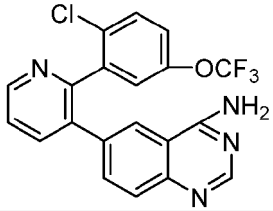
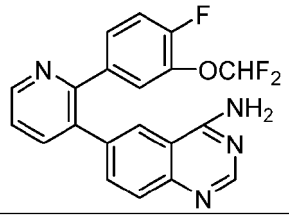
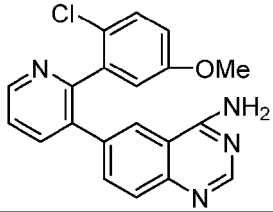
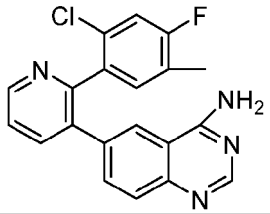
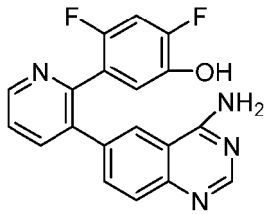
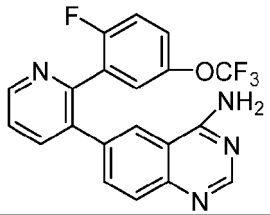
N.°	Estructura	Sal	Datos
979		Original	14,04
980		Ácido fórmico	3,726
981		Ácido fórmico	9,336
982		Ácido fórmico	0,0411

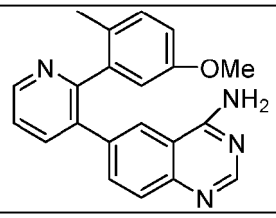
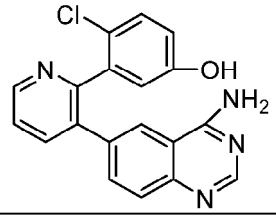
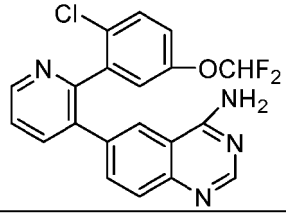
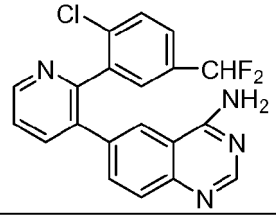
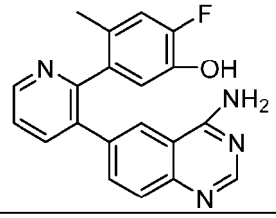
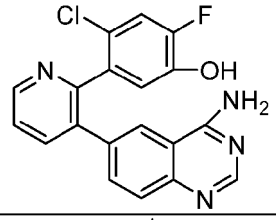
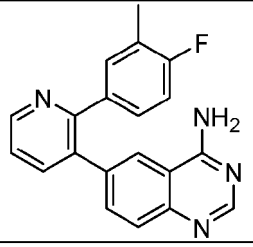
N.°	Estructura	Sal	Datos
983		Ácido fórmico	1,459
984		Ácido fórmico	0,4503
985		Ácido fórmico	2,18
986		Ácido fórmico	0,9563
987		Ácido fórmico	7,995
988		Ácido fórmico	1,064

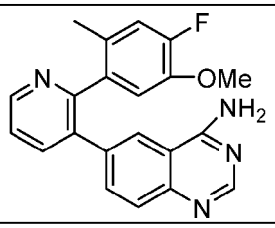
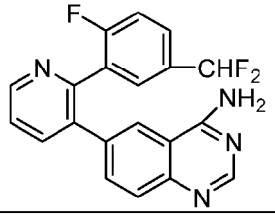
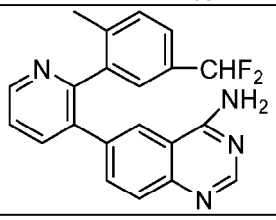
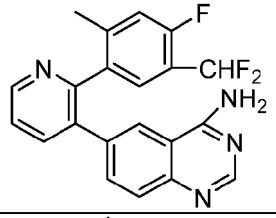
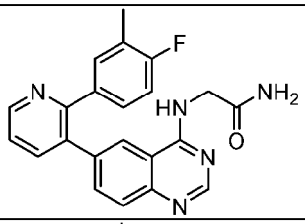
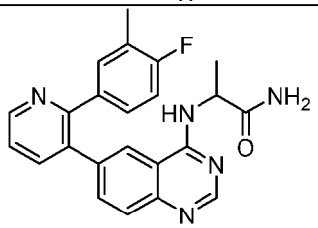
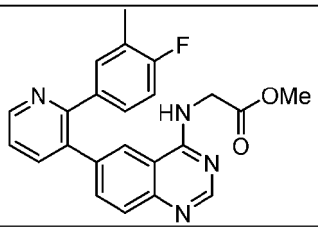
N.°	Estructura	Sal	Datos
989		TFA	0,6918
990		Ácido fórmico	0,2846
991		Ácido fórmico	20,2
992		Ácido fórmico	1,863
993		Ácido fórmico	0,486
994		Ácido fórmico	3,21

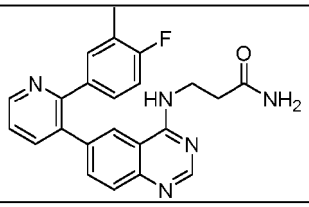
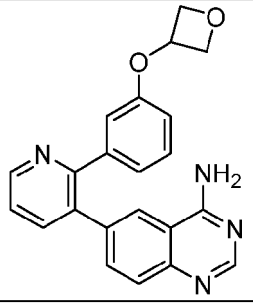
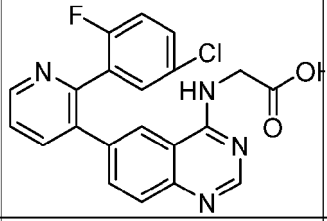
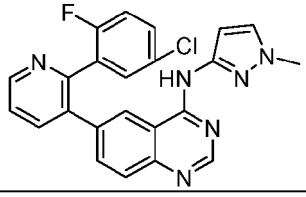
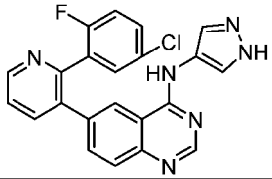
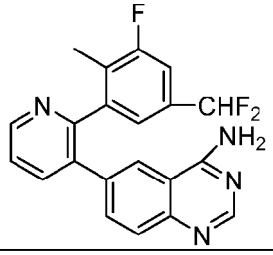
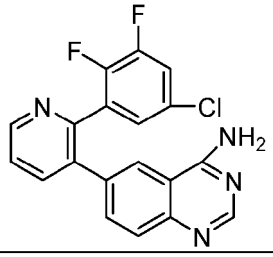
N.°	Estructura	Sal	Datos
995		Ácido fórmico	5002
996		Ácido fórmico	4999
997		Ácido fórmico	--
998		Ácido fórmico	2,44
999		Ácido fórmico	1,2
1000		Ácido fórmico	6,505

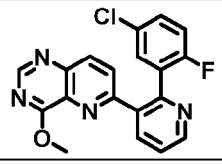
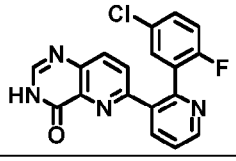
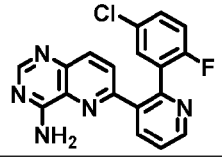
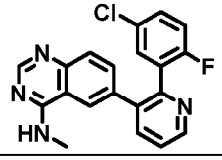
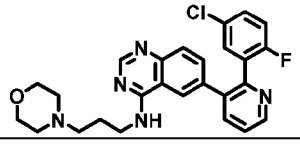
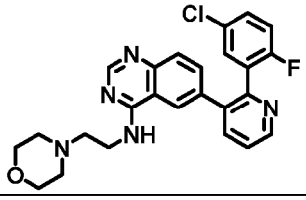
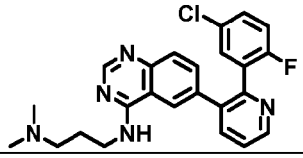
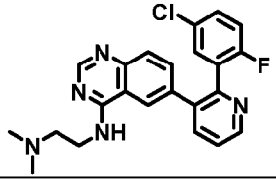
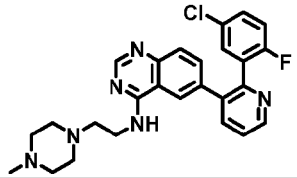
N.°	Estructura	Sal	Datos
1001		Ácido fórmico	4999
1002		Ácido fórmico	1,422
1003		Ácido fórmico	7,272
1004		Ácido fórmico	0,2034
1005		Ácido fórmico	5,447
1006		Ácido fórmico	0,735
1007		Ácido fórmico	0,2228

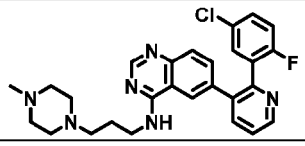
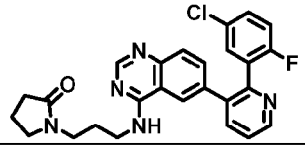
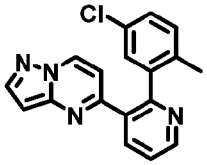
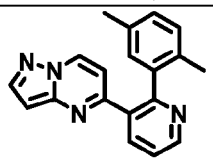
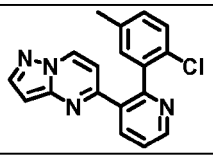
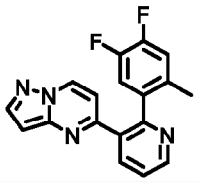
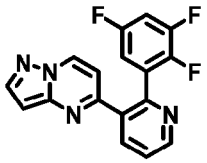
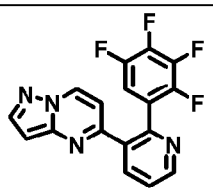
N.°	Estructura	Sal	Datos
1008		Ácido fórmico	5,812
1009		Ácido fórmico	3,295
1010		TFA	0,5621
1011		TFA	3,329
1012		TFA	0,7279
1013		TFA	1,046
1014		TFA	0,4164

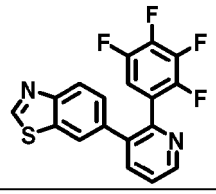
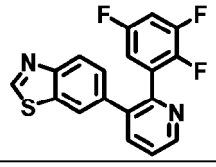
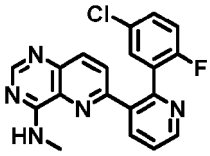
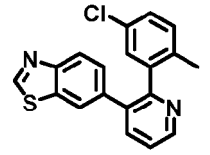
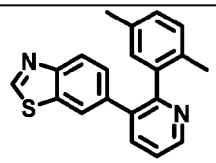
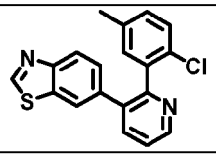
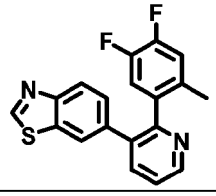
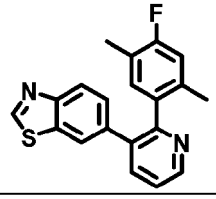
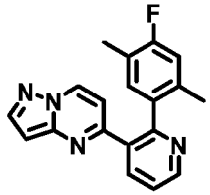
N.°	Estructura	Sal	Datos
1015		TFA	6,953
1016		TFA	2,771
1017		Ácido fórmico	2,08
1018		Ácido fórmico	0,7354
1019		Ácido fórmico	7,431
1020		Ácido fórmico	4,771
1021		Original	0,1745

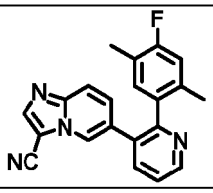
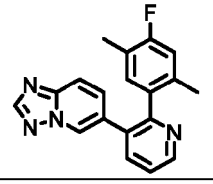
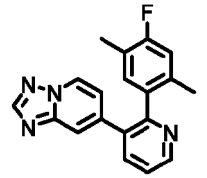
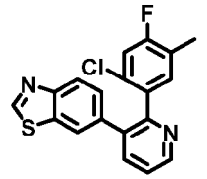
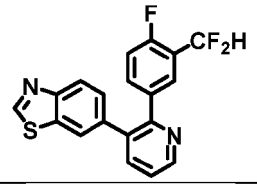
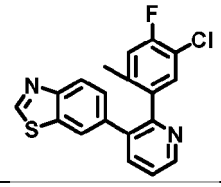
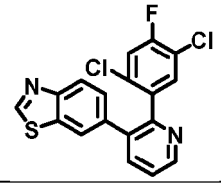
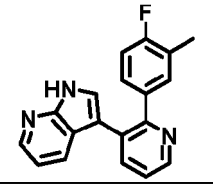
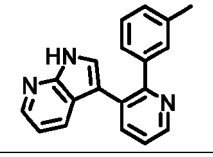
N.°	Estructura	Sal	Datos
1022		Ácido fórmico	13,65
1023		Ácido fórmico	0,0958
1024		Ácido fórmico	0,5772
1025		Ácido fórmico	0,9576
1026		Ácido fórmico	0,7367
1027		Ácido fórmico	10,75
1028		Ácido fórmico	10,42

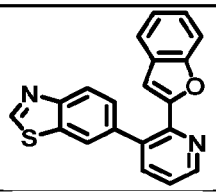
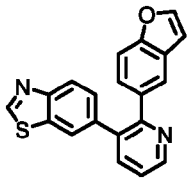
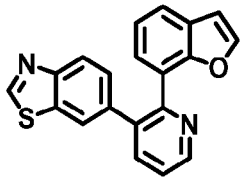
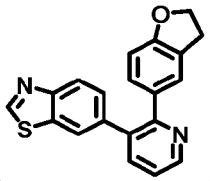
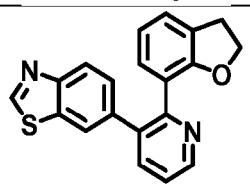
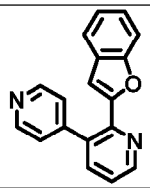
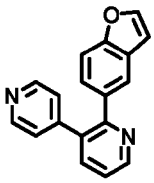
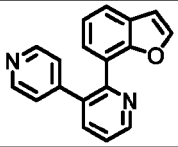
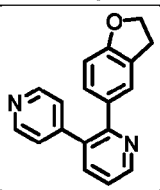
N.°	Estructura	Sal	Datos
1029		Ácido fórmico	2,614
1030		Original	1,135
1031		TFA	15,82
1032		Ácido fórmico	1,095
1033		Ácido fórmico	1,584
1034		TFA	0,3418
1035		TFA	0,1613

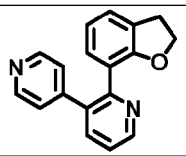
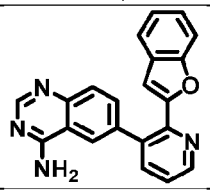
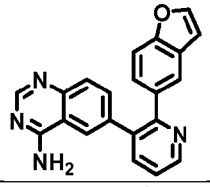
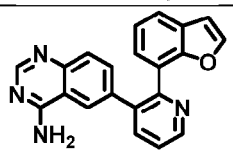
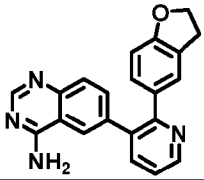
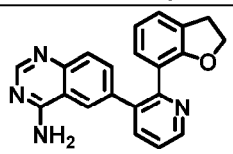
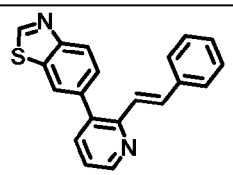
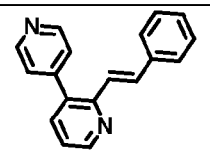
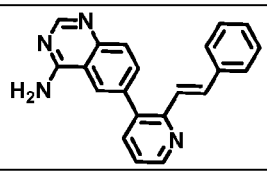
N.°	Estructura	Sal	Datos
1037		Original	1,095
1038		Original	0,5667
1039		Original	0,0438
1040		Original	0,1833
1041		Original	1,127
1042		Original	3,641
1043		Original	0,5296
1044		Original	0,632
1045		Original	4,543

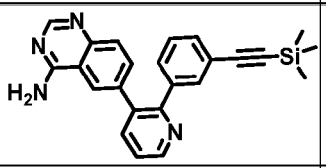
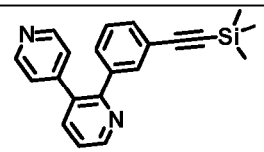
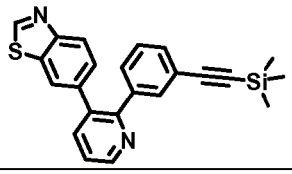
N.°	Estructura	Sal	Datos
1046		Original	1,632
1047		Original	3,551
1048		Original	0,969
1049		Original	0,671
1050		Original	0,7151
1051		Original	9,978
1052		Original	3,611
1053		Original	0,3683

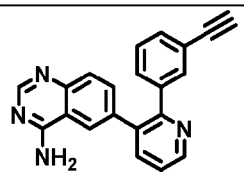
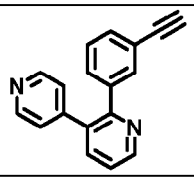
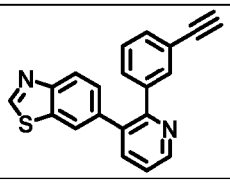
N.°	Estructura	Sal	Datos
1054		Original	0,7373
1055		Original	0,129
1056		Original	0,3003
1057		Original	0,371
1058		Original	0,1098
1059		Original	0,4174
1060		Original	3,758
1061		Original	0,4726
1062		Original	8,697

N.°	Estructura	Sal	Datos
1063		Original	4,448
1064		Original	0,8036
1065		Original	2,526
1066		Original	2,16
1067		Original	0,5014
1068		Original	3,306
1069		Original	3,199
1070		Original	0,0611
1071		Original	0,0924

N.°	Estructura	Sal	Datos
1072		Original	--
1073		Original	0,4796
1074		Original	0,9523
1075		Original	3,008
1076		Original	9,671
1077		Original	--
1078		Original	--
1079		Original	--
1080		Original	--

N.°	Estructura	Sal	Datos
1081		Original	--
1082		Original	--
1083		Original	0,3094
1084		Original	0,5318
1085		Original	8,203
1086		Original	16,46
1087		Original	--
1088		Original	--
1089		Original	--

N.°	Estructura	Sal	Datos
1090		Original	1,174
1091		Original	--
1092		Original	5,78

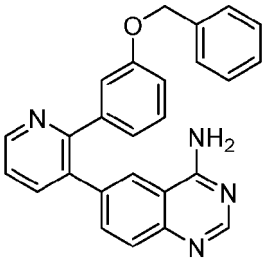
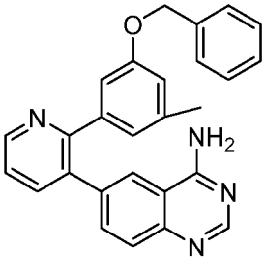
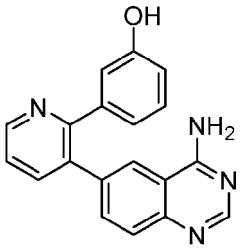
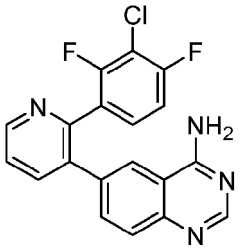
N.°	Estructura	Sal	Datos
1093		Original	0,2
1094		Original	--
1095		Original	0,1833

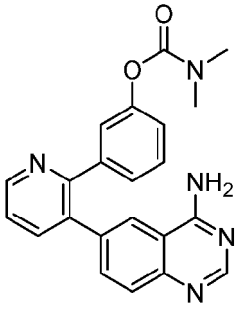
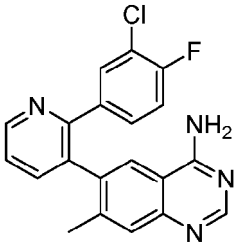
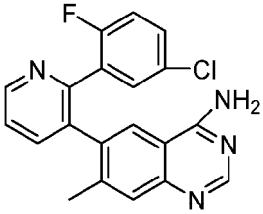
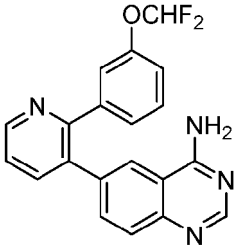
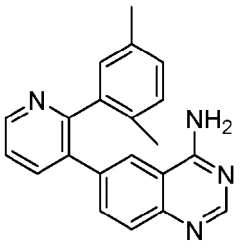
La anotación "--" indica que el compuesto se evaluó, pero no tuvo actividad medible en este ensayo.

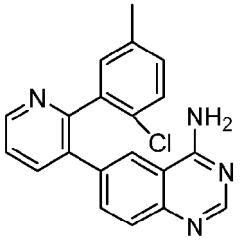
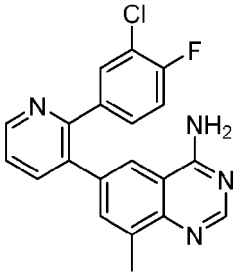
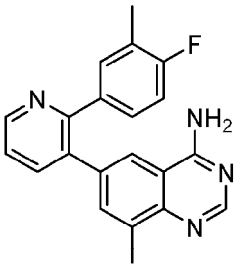
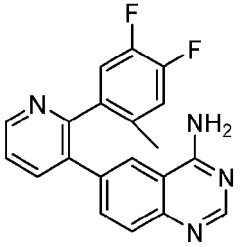
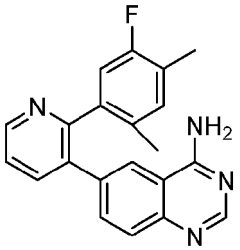
Se entenderá que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente memoria tienen solamente fines ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios en virtud de estos serán sugeridas a los expertos en la técnica y se incorporarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

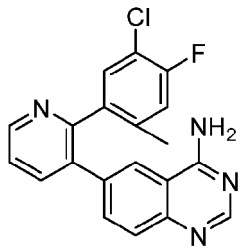
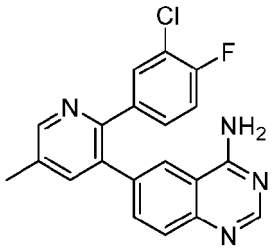
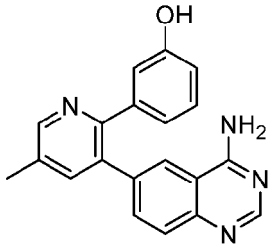
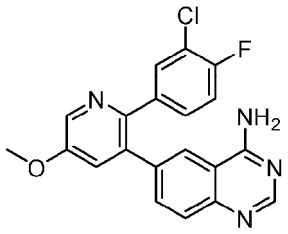
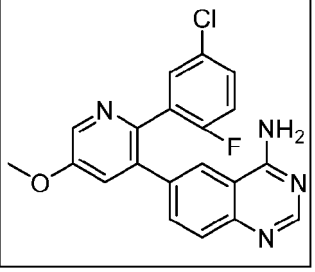
REIVINDICACIONES

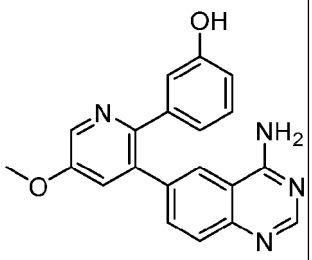
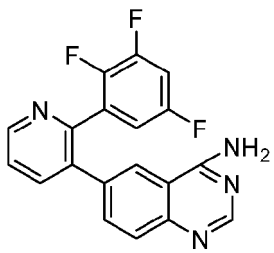
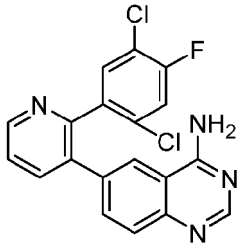
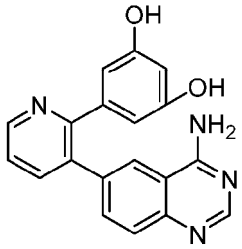
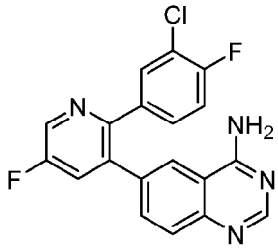
1. Un compuesto seleccionado de

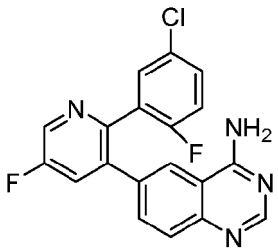
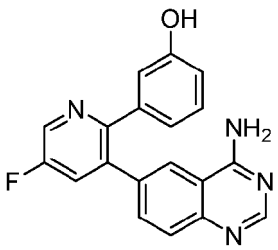
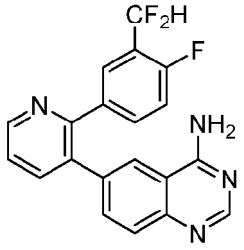
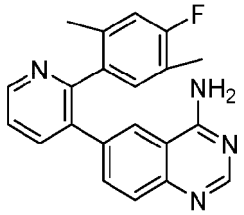
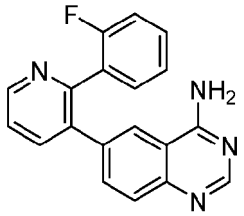
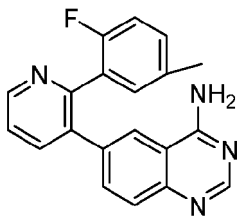
N.°	Estructura
975	
976	
977	
978	

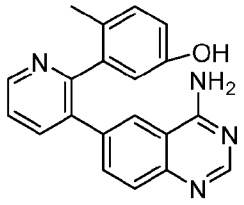
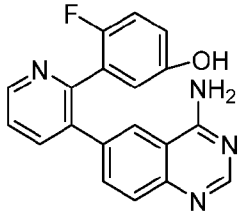
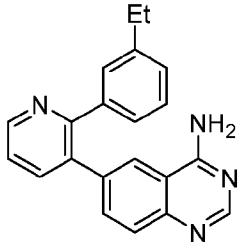
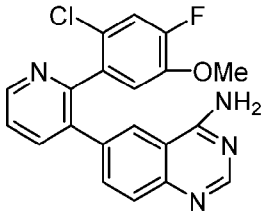
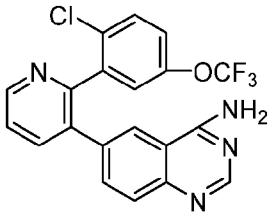
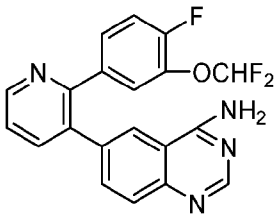
N.°	Estructura
979	
980	
981	
982	
983	

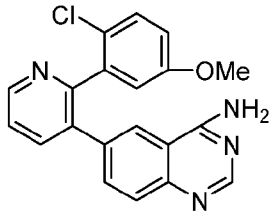
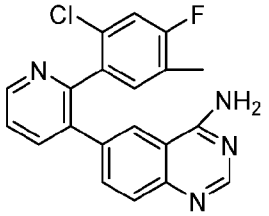
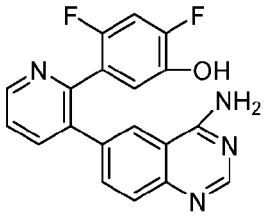
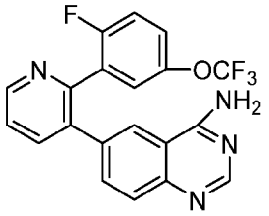
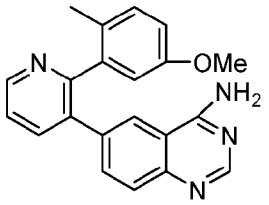
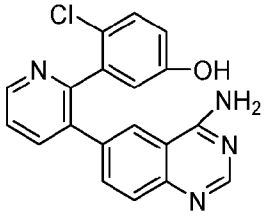
N.°	Estructura
984	
985	
986	
987	
988	

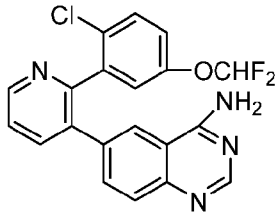
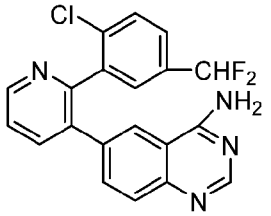
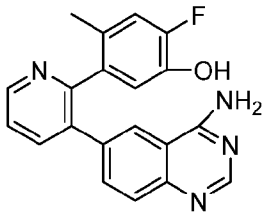
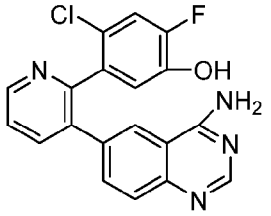
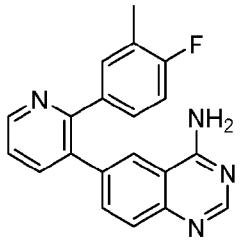
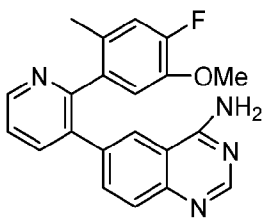
N.°	Estructura
989	
990	
991	
992	
993	

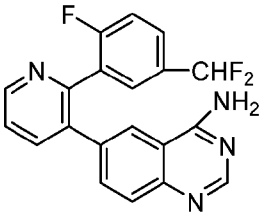
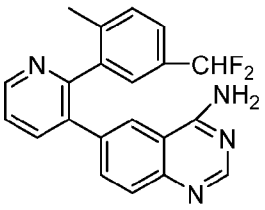
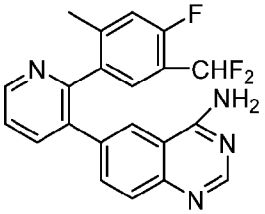
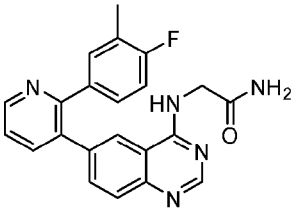
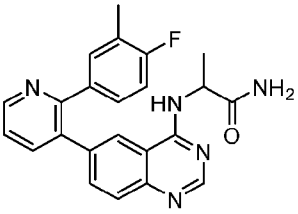
N.°	Estructura
994	
995	
996	
997	
998	

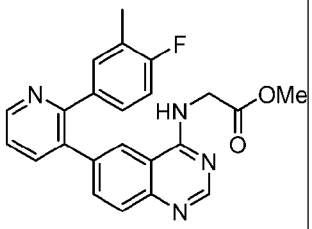
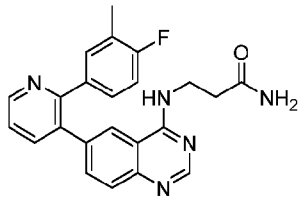
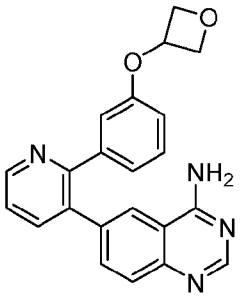
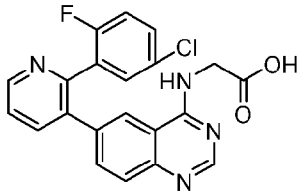
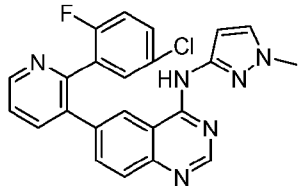
N.°	Estructura
999	
1000	
1001	
1002	
1003	
1004	

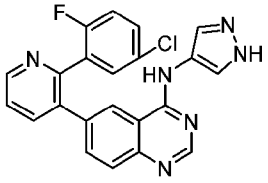
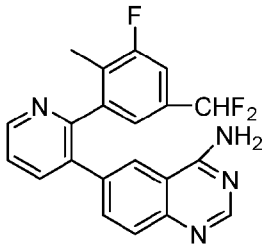
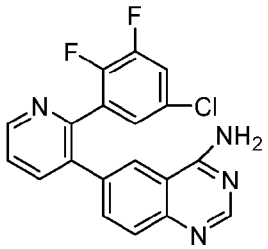
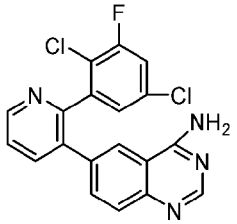
N.°	Estructura
1005	
1006	
1007	
1008	
1009	
1010	

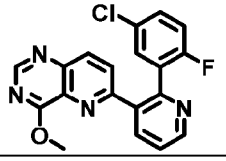
N.°	Estructura
1011	
1012	
1013	
1014	
1015	
1016	

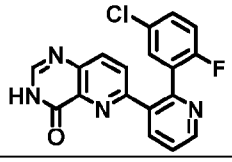
N.°	Estructura
1017	
1018	
1019	
1020	
1021	
1022	

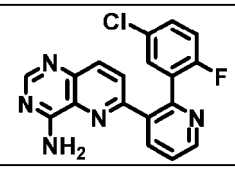
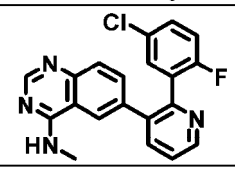
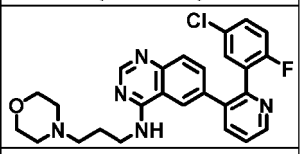
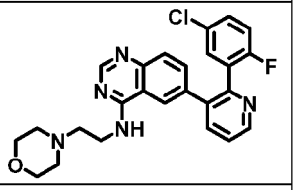
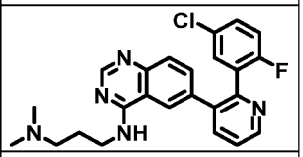
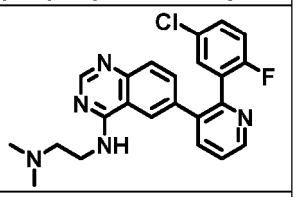
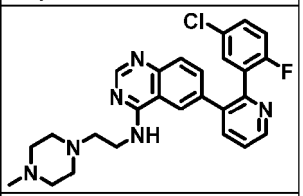
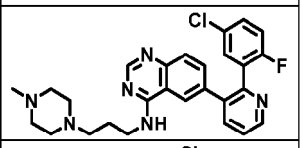
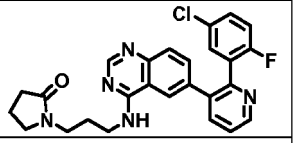
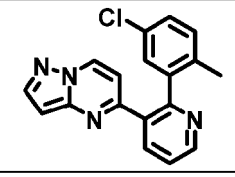
N.°	Estructura
1023	
1024	
1025	
1026	
1027	

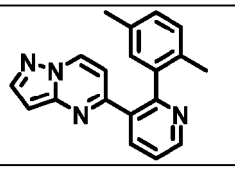
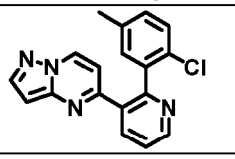
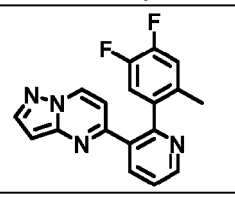
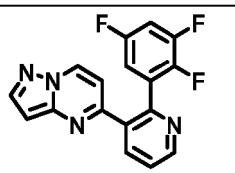
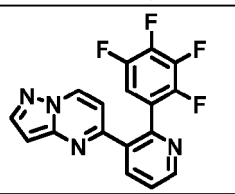
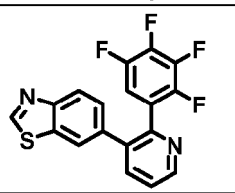
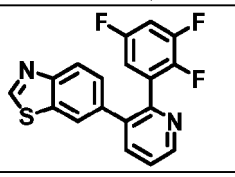
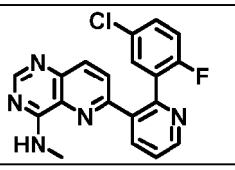
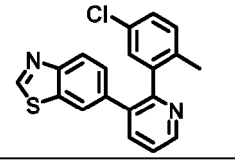
N.°	Estructura
1028	
1029	
1030	
1031	
1032	

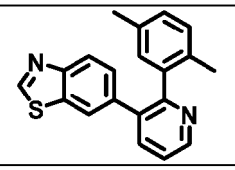
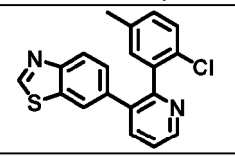
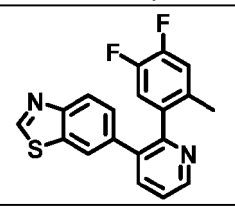
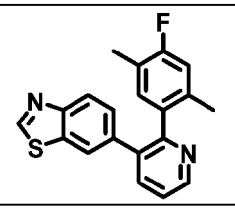
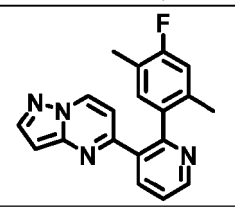
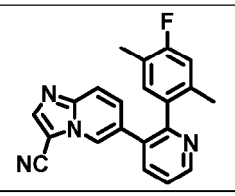
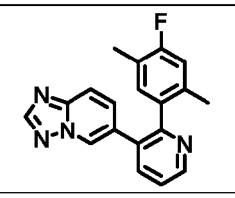
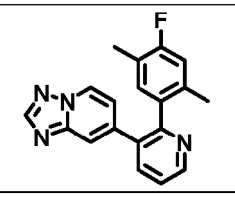
N.°	Estructura
1033	
1034	
1035	
1036	

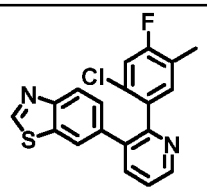
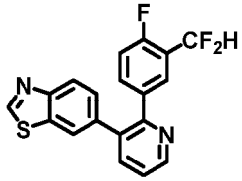
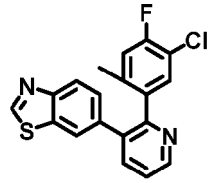
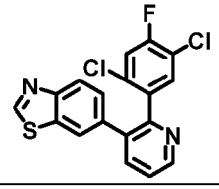
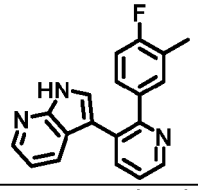
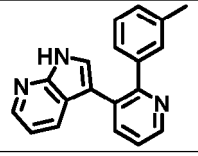
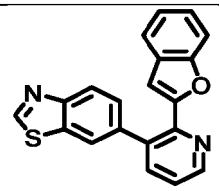
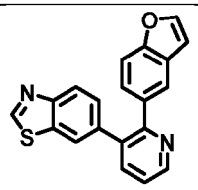
N.°	Estructura
1037	

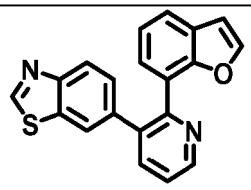
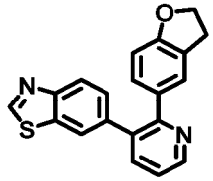
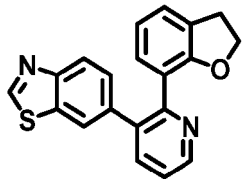
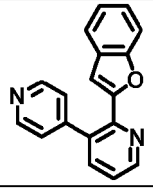
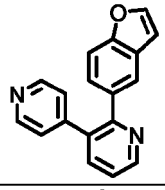
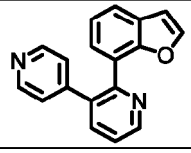
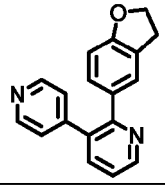
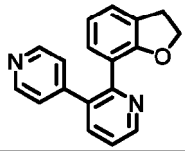
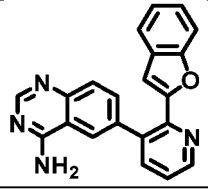
N.°	Estructura
1038	

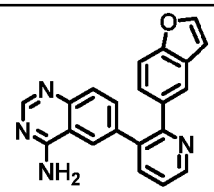
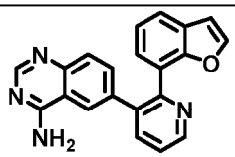
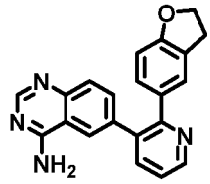
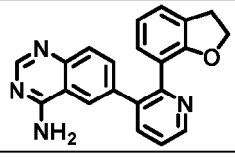
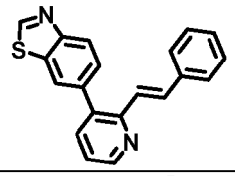
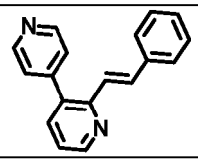
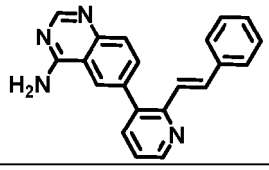
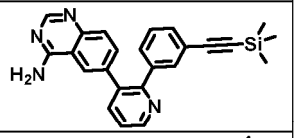
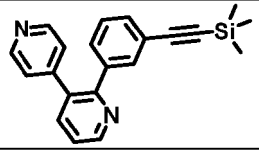
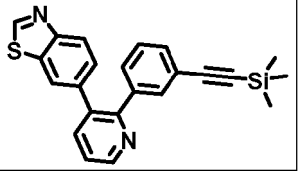
N.°	Estructura
1039	
1040	
1041	
1042	
1043	
1044	
1045	
1046	
1047	
1048	

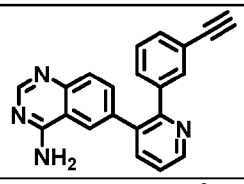
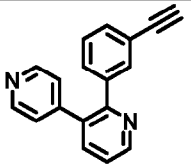
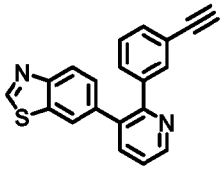
N.°	Estructura
1049	
1050	
1051	
1052	
1053	
1054	
1055	
1056	
1057	

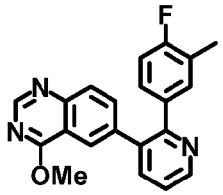
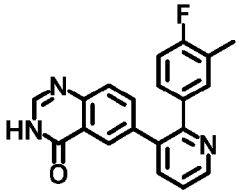
N.°	Estructura
1058	
1059	
1060	
1061	
1062	
1063	
1064	
1065	

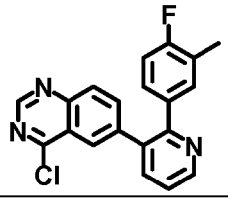
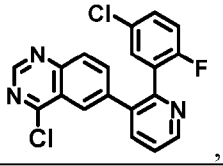
N.°	Estructura
1066	
1067	
1068	
1069	
1070	
1071	
1072	
1073	

N.°	Estructura
1074	
1075	
1076	
1077	
1078	
1079	
1080	
1081	
1082	

N.°	Estructura
1083	
1084	
1085	
1086	
1087	
1088	
1089	
1090	
1091	
1092	

N.°	Estructura
1093	
1094	
1095	

N.°	Estructura
1096	
1097	

N.°	Estructura
1098	
y	
1099	

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en terapia.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama triple negativo, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, cáncer pancreático, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda T o LMA.

5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4, en donde el uso es junto con otro tratamiento para el cáncer terapéutico para el tipo de célula cancerosa.

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, en donde el otro tratamiento terapéutico comprenden el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación de ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de proteína cinasa, inhibidores de topoisomerasa, compuestos de unión al surco menor de ADN, vinca alquiloides, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de aromatasa, enzimas, anticuerpos para receptores del factor de crecimiento, citocinas, anticuerpos marcadores de la superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2 tales como ABT-199, inhibidores de B-raf, inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales, preferiblemente en donde el inhibidor de BCL-2 es ABT-199, o

en donde el otro tratamiento terapéutico comprende uno o más agentes quimioterapéuticos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucil, etilenoiminas, metilmelaminas, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, busulfán, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, citosina arabinósido, mecaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colquicina, actinomicina D, daunorrubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, amino glutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotecina, afatinib, axitinib, bosutinib, bortezomib, carfilzomib, cabozantinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, evorolimus, ibrutinib, LDK378, LGX818, MEK162, regorafenib, ruxolitinib, selumetinib, sorafenib, trametinib, vemurafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, palbociclib, pazopanib, pomatinib, semaxanib, sirolimus, sunitinib, temsirolimus, vatalanib, vandetanib, anticuerpos anti Her2, interferón-α, interferón-γ, interleucina 2, GM CSF, anticuerpos anti CTLA 4, rituximab, anticuerpos anti CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, doxorrubicina, gemcitabina, melfalán, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, cetuximab, ibritumomab tiuxaetan, tositumomab, yodo-131 tositumomab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, obinutuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptor de TRAIL apoptótico, preferiblemente en donde el anticuerpo para CTLA-4 es ipilimumab.

7. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, en donde el otro tratamiento para el cáncer es un inhibidor de la vía de punto de control, preferiblemente en donde el inhibidor de vía de punto de control es un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un agente anti-LAG-3, un agente anti-SLAMF7 y un agente anti-KIR, o un agente anti-CD 137,

más preferiblemente en donde el inhibidor de vía de punto de control es nivolumab, lambrolizumab, pembrolizumab, MEDI-4736, MPDL3280A/RG7446, BMS-986016 (MDX-1408), elotuzumab (BMS-901608), lirilumab (BMS-986015) o urelumab (BMS-663513), más preferiblemente en donde el inhibidor de vía de punto de control es nivolumab, lambrolizumab, pembrolizumab, MEDI-4736, MPDL3280A/RG7446, BMS-986016 (MDX-1408), elotuzumab (BMS-901608), lirilumab (BMS-986015) o urelumab (BMS-663513).

8. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, en donde el cáncer y otro tratamiento para el cáncer se seleccionan de una de las siguientes combinaciones:

Cáncer	Fármaco o tratamiento
Glioma	lomustina, temozolida y/o radiación
carcinoma hepatocelular	sorafenib, regorafenib
síndrome mielodisplásico	decitabina o azacitidina
cáncer pancreático	Gemcitabina
cáncer de ovario, tal como carcinoma epitelial de ovario	carboplatino, cisplatino, doxorrubicina, gemcitabina, paclitaxel
cáncer de mama	Trastuzumab
carcinomas cutáneos basales y escamosos	5-fluorouracilo, imiquimod y/o terapia fotodinámica (p. ej., con ácido 5-aminolevulínico),
carcinoma de vías respiratorias y digestivas altas	bleomicina, cisplatino, cetuximab, docetaxel, fluorouracilo y/o metotrexato
cáncer de mama triple negativo	Paclitaxel
y	
Próstata	abiraterona y/o enzalutamida.