

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 622**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015** **PCT/US2015/054221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016** **WO16057500**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015** **E 15784212 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021** **EP 3204382**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo como inhibidores de BTK y usos de estos**

30 Prioridad:

06.10.2014 US 201462060249 P

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

25.04.2022

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

GAILLARD, PASCALE;
SEENISAMY, JEYAPRAKASHNARAYANAN;
LIU-BUJALSKI, LESLEY;
POTNICK, JUSTIN;
CALDWELL, RICHARD D.;
QIU, HUI;
NEAGU, CONSTANTIN;
JONES, REINALDO;
WON, ANNIE CHO;
GOUTOPOULOS, ANDREAS;
SHERER, BRIAN A.;
JOHNSON, THERESA L. y
GARDBERG, ANNA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 907 622 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo como inhibidores de BTK y usos de estos

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense 62/060.249, presentada el 6 de octubre de 2014.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de imidazo-piridina que son útiles como inhibidores de tirosina-cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de varios trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteína-cinasas constituyen una de las más grandes familias de enzimas humanas y regulan muchos diferentes procesos de señalización diferentes al adicionar grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosinas-cinasas fosforilan proteínas en la porción fenólica de residuos de tirosina. La familia de tirosina-cinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, migración y diferenciación celular. La actividad normal de las cinasas se ha implicado en una variedad de enfermedades humanas incluyendo cánceres, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Puesto que las proteína-cinasas están entre los reguladores claves de la señalización celular, proporcionan una diana para modular la función celular con pequeños inhibidores moleculares de cinasa y de esta manera producen buenas dianas de fármaco. Además del tratamiento de los procesos de enfermedad mediados por cinasas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las cinasas también son útiles para investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

Hay buena evidencia que las células B juegan un papel clave en la patogénesis de enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. Los productos terapéuticos basados en proteínas que agotan a las células B tal como Rituxan son efectivos contra enfermedades inflamatorias accionadas por autoanticuerpos tal como artritis reumatoide (Rastetter *et al.* Annu Rev Med 2004 55:477). Por lo tanto, los inhibidores de las proteína-cinasas que juegan un papel en la activación de células B deben ser productos terapéuticos útiles para la patología de enfermedades mediadas por células B, tal como producción de autoanticuerpos.

La señalización a través del receptor de células B (BCR, por sus siglas en inglés) controla una variedad de respuestas de células B que incluyen proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos maduros. El BCR es un punto regulador clave para la actividad de las células B y la señalización anormal puede provocar proliferación desregulada de células B y formación de autoanticuerpos patógenos que puede conducir a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina-cinasa de Bruton (BTK) es una cinasa no asociada a BCR que está próxima a membrana e inmediatamente en etapa posterior de BCR. Se ha mostrado que la carencia de BTK bloquea la señalización de BCR y por lo tanto la inhibición de BTK puede ser un planteamiento terapéutico útil para bloquear procesos de enfermedad mediados por células B. También, se ha reportado que BTK juega un papel en la apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49,) y de esta manera los inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de ciertos linfomas y leucemias asociadas a células B (Feldhahn *et al.* J. Exp. Med. 2005 201:1837).

La BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina-cinasas, y se ha mostrado que es un regulador crítico en el desarrollo temprano de células B y de la activación y supervivencia de células B maduras (Khan *et al.* Immunity 1995 3:283; Ellmeier *et al.* J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de BTK en humanos conduce a la condición a agammaglobulinemia X enlazada (XLA) (revisado en Rosen *et al.* New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall *et al.* Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmuno-comprometidos y muestran maduración deteriorada de células B, niveles disminuidos de inmunoglobulina y células B periféricas, respuestas inmunitarias disminuidas independientes de células T así como movilización atenuada de calcio después de la estimulación con BCR.

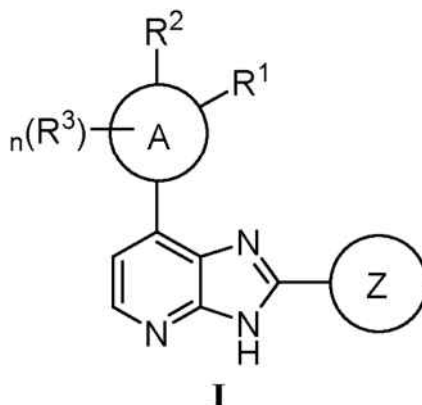
La evidencia de un papel de BTK en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias también se ha proporcionado por modelos de ratón deficientes de BTK. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes en BTK muestran mejora marcada del progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en BTK son resistentes a artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Un inhibidor selectivo de BTK ha demostrado eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan *et al.*, Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

La BTK también se expresa por células diferentes de células B que pueden estar comprendidas en procesos de la enfermedad. La BTK es un componente clave de la señalización de Fc-gamma en células mieloides. Por ejemplo, la BTK se expresa por células cebadas y las células cebadas derivadas de médula ósea deficientes en BTK demuestran desgranulación deteriorada inducida por antígeno (Iwaki *et al.* J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto muestra que BTK puede ser útil para tratar respuestas patológicas de células cebadas tal como alergia y asma. También los monocitos de pacientes con XLA, en los cuales está ausente la actividad de BTK, muestran producción disminuida de TNF-alfa después

de la estimulación (Horwood *et al.* J Exp Med 197:1603, 2003). Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF-alfa se puede modular por pequeños inhibidores moleculares de BTK. Se dan a conocer inhibidores de BTK, entre otros, en Zhinge Zhao *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 23 (2015) 4344-4353. El documento WO2007/040438 da a conocer inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, afecciones que están asociadas también con BTK.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de estos mismos, son efectivos como inhibidores de BTK. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , anillo A, anillo Z, n, es como se define y describe en las realizaciones en la presente.

Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente útiles de estos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, asociadas con BTK. Estas enfermedades, trastornos o condiciones incluyen aquellos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

1. Descripción General de Compuestos de la Invención

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona inhibidores de BTK. En algunas realizaciones, estos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde cada variable es como se define y describe en la presente.

2. Compuestos y Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases, y especies descritas en la presente. Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos de que sea indicado otro modo. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Edición. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Edición, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o insustituida que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también referido en la presente como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un punto individual de unión al resto de la molécula. A menos de que sea especificado de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aun otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3 - C_6 monocíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un punto individual de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos de ejemplo son grupos alquilo C_1 - C_8 , alquenilo C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos e híbridos de los mismos tal como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado. Los grupos alquilo inferiores de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

El término “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ recto o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 5 El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en la presente, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

- 10 Como se usa en la presente, el término “cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆) saturada o insaturada, recta o ramificada”, se refiere a cadenas alqueno, alquilenilo y alquinileno bivalentes que son rectas o ramificada como se define en la presente.

- 15 El término “alquilenilo” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquilenilo” es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en donde n es un número entero positivo, de manera preferente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenilo sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos enseguida para un grupo alifático sustituido.

- 20 El término “alquilenilo” se refiere a un grupo alquilenilo bivalente. Una cadena de alquilenilo sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos enseguida para un grupo alifático sustituido.

El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

- 25 El término “arilo” usado solo o como parte de una porción más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo monocíclico y bicíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros en el anillo. El término “arilo” se usa de manera intercambiable con el término “anillo de arilo”. En ciertas realizaciones de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático. Los grupos arilo de ejemplo son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que incluyen opcionalmente uno o más sustituyentes. También incluidos dentro del alcance del término “arilo”, como se usa en la presente, es un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tal como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

- 30 Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados sólo o como parte de una porción más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo, de manera preferente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usa en la presente, también incluye grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroiso-quinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono- o bicíclico. El término “heteroarilo” se usa de manera intercambiable con los términos “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de los cuales términos incluyen anillos que son
- 45 opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

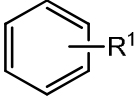
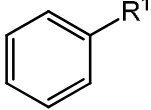
- 50 Como se usa en la presente, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de manera indistinta y se refieren a una porción heterocíclica monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7–10 miembros estable que es ya sea saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, de manera preferente uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo en el anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

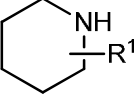
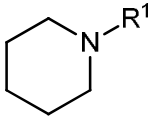
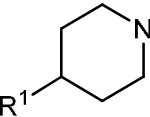
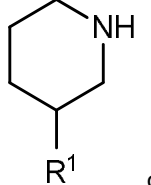
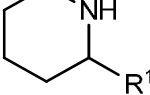
- 55 Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da por resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos en el anillo puede ser opcionalmente sustituido. Los ejemplos de estos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil-pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo,

oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo de heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “porción heterocíclica” y “radical heterocíclico”, se usan de manera indistinta en la presente, y también incluyen grupos en los cuales un anillo de heterociclilo se fusiona a uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tal como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo de heterociclilo. Un grupo heterociclilo es opcionalmente mono- o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usa en la presente, el término “parcialmente insaturado” se refiere a una porción de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término “parcialmente insaturado” se propone para abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se propone para incluir porciones arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

Como se describe en la presente, ciertos compuestos de la invención contienen porciones “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, sí precede por el término “opcionalmente” o no, significa que no o más hidrógenos de la porción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. “Sustituido” aplica a uno o más hidrógenos que son

ya sea explícitos o implícitos de la estructura (por ejemplo, , se refiere a al menos ; y

 se refiere a al menos , ,  o . A menos de que sea

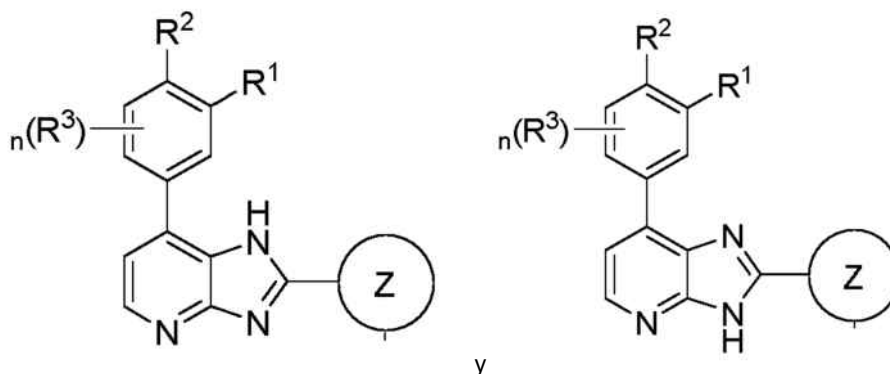
indicado de otro modo, un grupo “opcionalmente sustituido” tiene un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada es sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente es ya sea el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contemplados por esta invención son de manera preferente aquellos que dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que están opcionalmente sustituidos con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; o $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° está opcionalmente sustituido como se define enseguida y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros) o un anillo de arilo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R° , se toman conjuntamente con sus átomos de intervención de un anillo arilo mono- o bicíclico de 3-12 miembros saturados, parcialmente insaturados que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido como se define enseguida.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R° conjuntamente con sus átomos de intervención), son independientemente deuterio, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)OR^\bullet$ o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ es insustituido o donde precede por “halo” es sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de arilo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

- Los sustituyentes divalentes adecuados en el átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluye lo siguiente: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que está sustituido como se define enseguida, o un anillo de arilo insustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado,
- 5 que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se enlazan a los carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que está opcionalmente sustituido como se define enseguida, o un anillo de arilo insustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 10 Los sustituyentes en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^* es insustituido o donde precede por "halo" es sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de arilo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 15 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que está opcionalmente sustituido como se define enseguida, $-OPh$ insustituido, o un anillo de arilo insustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición
- 20 anterior, dos ocurrencias independientes de $R^\dagger$, se toman conjuntamente con sus átomos de intervención de un anillo arilo mono- o bicíclico insustituido de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ es insustituido o donde precede por "halo" es sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de arilo de 5–6 miembros saturados, parcialmente insaturado que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 25 En ciertas realizaciones, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido," "opcionalmente sustituido" "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "carbocíclico," "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido", y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se usa en la presente, se refiere a grupos que son sustituidos o insustituidos por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con sustituyentes típicos que incluyen, pero no limitados a:
- 30 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, deuterio,
- $-OH$, hidroxil protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,
- $-NO_2$, $-CN$, CF_3 , N_3 ,
- $-NH_2$, amino protegido, $-NH$ alquilo, $-NH$ alquenilo, $-NH$ alquinilo, $-NH$ cicloalquilo, $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo, $-NH$ -heterocíclico, $-dialquilamino$, $-diarilamino$, $-diheteroarilamino$,
- $-O$ - alquilo, $-O$ - alquenilo, $-O$ - alquinilo, $-O$ - cicloalquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ -heterocíclico,
- 40 $-C(O)$ - alquilo, $-C(O)$ - alquenilo, $-C(O)$ - alquinilo, $-C(O)$ - carbociclilo, $-C(O)$ -arilo, $-C(O)$ -heteroarilo, $-C(O)$ -heterociclilo,
- $-CONH_2$, $-CONH$ - alquilo, $-CONH$ - alquenilo, $-CONH$ - alquinilo, $-CONH$ -carbociclilo, $-CONH$ -arilo, $-CONH$ -heteroarilo, $-CONH$ -heterociclilo,
- $-OCO_2$ - alquilo, $-OCO_2$ - alquenilo, $-OCO_2$ - alquinilo, $-OCO_2$ - carbociclilo, $-OCO_2$ -arilo, $-OCO_2$ -heteroarilo, $-OCO_2$ -heterociclilo, $-OCONH_2$, $-OCONH$ - alquilo, $-OCONH$ - alquenilo, $-OCONH$ - alquinilo, $-OCONH$ - carbociclilo, $-OCONH$ - arilo,
- 45 $-OCONH$ - heteroarilo, $-OCONH$ - heterociclilo,
- $-NHC(O)$ -alquilo, $-NHC(O)$ -alquenilo, $-NHC(O)$ -alquinilo, $-NHC(O)$ -carbociclilo, $-NHC(O)$ -arilo, $-NHC(O)$ -heteroarilo, $-NHC(O)$ -heterociclilo, $-NHCO_2$ - alquilo, $-NHCO_2$ -alquenilo, $-NHCO_2$ -alquinilo, $-NHCO_2$ -carbociclilo, $-NHCO_2$ -arilo, $-NHCO_2$ -heteroarilo, $-NHCO_2$ -heterociclilo, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH$ -alquilo, $-NHC(O)NH$ - alquenilo, $-NHC(O)NH$ - alquinilo, $-NHC(O)NH$ -carbociclilo, $-NHC(O)NH$ -arilo, $-NHC(O)NH$ -heteroarilo, $-NHC(O)NH$ -heterociclilo, $NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NH$ -alquilo, $-NHC(S)NH$ -alquenilo, $-NHC(S)NH$ -alquinilo, $-NHC(S)NH$ -carbociclilo, $-NHC(S)NH$ -arilo, $-NHC(S)NH$ -heteroarilo, $-NHC(S)NH$ -heterociclilo, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)NH$ -alquilo, $-NHC(NH)NH$ -alquenilo, $-NHC(NH)NH$ -alquinilo, $-NHC(NH)NH$ -carbociclilo, $-NHC(NH)NH$ -arilo, $-NHC(NH)NH$ -heteroarilo, $-NHC(NH)NH$ -heterociclilo, $-NHC(NH)$ -alquilo, $-NHC(NH)$ -alquenilo, $-NHC(NH)$ -alquinilo, $-NHC(NH)$ -carbociclilo, $-NHC(NH)$ -arilo, $-NHC(NH)$ -heteroarilo, $-NHC(NH)$ -heterociclilo,
- 50 $-NHC(NH)$ -heteroarilo, $-NHC(NH)$ -heterociclilo,

- C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alquenilo, -C(NH)NH-alquinilo, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,
- S(O)-alquilo, -S(O)-alquenilo, -S(O)-alquinilo, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo, -SO₂NH-alquenilo, -SO₂NH-alquinilo, -SO₂NH-carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterociclilo,
- NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-alquenilo, -NHSO₂-alquinilo, -NHSO₂-carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo,
- CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃,
- mono-, di- o tri-alquil sililo,
- alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxi-alquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo o metiltiometilo.
- Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas de un grupo amino formado con ácidos orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico al usar otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil-sulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.
- Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(C₁₋₄alquilo)₄. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreas representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes de amonio no tóxicos, amonio cuaternario, y amina, formadas usando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil-sulfonato inferior y aril-sulfonato.
- A menos de que sea establecido de otro modo, las estructuras presentadas en la presente también se proponen para incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E de doble enlace, e isómeros Z y E conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos de que sea establecido de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.
- Como se usa en la presente, el término “tautómero” significa cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existe conjuntamente en equilibrio, y son fácilmente intercambiables por migración de un átomo o un grupo dentro de la molécula. Los tautómeros son isómeros constitucionales de compuestos orgánicos que fácilmente interconvierten por una reacción química llamada tautomerización. Esta reacción comúnmente da por resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañado por un cambio de un enlace individual y doble enlace adyacente. Por ejemplo, ver



y

Adicionalmente, a menos de que sea establecido de otro modo, las estructuras representadas en la presente también se proponen para incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido de ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Se propone adicionalmente que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho que uno o más átomos del compuesto se ha reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que usualmente ocurre de manera natural. Los ejemplos de isótopos que son de manera fácil comercialmente disponibles y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluye isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se propone que sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I se puede usar en un número de maneras benéficas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I en la cual, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , se ha incorporado, es adecuado para ensayos de distribución de tejido con medicamento y/o sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica más alta de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una semivida *in vivo* incrementada o dosificaciones menores, que bajo la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I se puede preparar usualmente al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de la fórmula I para el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto a manera del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causada por el cambio en energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente da por resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y de esta manera provoca una reducción en la velocidad en la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se presenta en, o en la vecindad de, una región de punto de soporte a lo largo del coordinado de una reacción de multi-producto, las relaciones de distribución de producto se pueden alterar de manera sustancial. Para explicación: si deuterio se enlaza a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica exitosamente a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar drásticamente y dar por resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica es capaz de optimizar parámetros farmacocinéticos en tanto que retienen propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con pobres perfiles farmacocinéticos sean susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomaes del hígado *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valorable en el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de los compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a este metabolismo oxidativo. Las mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I se obtienen de esta manera, y se puede expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la semivida *in vivo* ($t/2$), concentración en efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC), y F ; y en términos de evacuación reducida, dosis y costos de materiales.

Lo que sigue se propone para ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales varias combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que, la mayoría o todos de estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y correcta del grado al cual ha mejorado el mejoramiento en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto de origen se puede prolongar por hasta 100% como el resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolito del compuesto de inicio para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la segmentación de enlace de carbono-hidrógeno (C-H) oxidativo, se puede asumir razonablemente que el análogo deuterado disminuirá mayormente o eliminará la producción del metabolito indeseado, aun si la oxidación particular no es una etapa de determinación de velocidad. La información adicional en el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno se puede encontrar, por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.* Carcinogénesis 16(4), 683-688, 1993.

Como se usa en la presente, el término "modulador" se define como un compuesto que se enlaza a y/o inhibe el objetivo o diana con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un modulador tiene una IC_{50} y/o un enlace constante de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 5 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 10 nM.

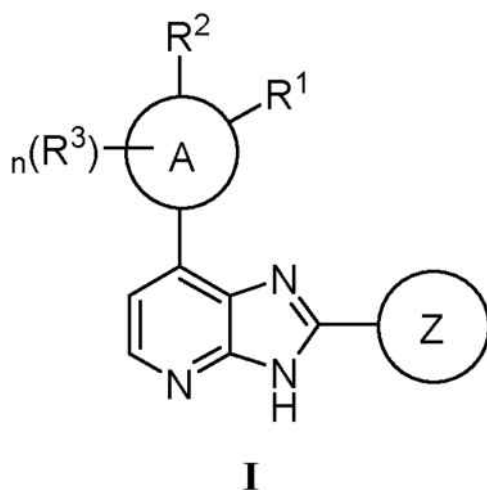
Los términos "afinidad medible" y "inhibir de manera medible", como se usa en la presente, significa un cambio medible en la actividad de BTK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y BTK, y una muestra equivalente que comprende BTK, en la ausencia del compuesto, o composición del mismo.

Las combinaciones de sustituyentes y variables propuestas por esta invención son solamente aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la manufactura y que mantienen la integridad del compuesto durante un período suficiente de tiempo que es útil para los propósitos detallados en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La cita de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de aquellas variables como cualquiera grupo individual o combinación de grupos listados. La cita de una realización para una variable en la presente incluye aquella realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquiera de otras realizaciones o porciones de las mismas.

3. Descripción de Compuestos Ejemplares

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



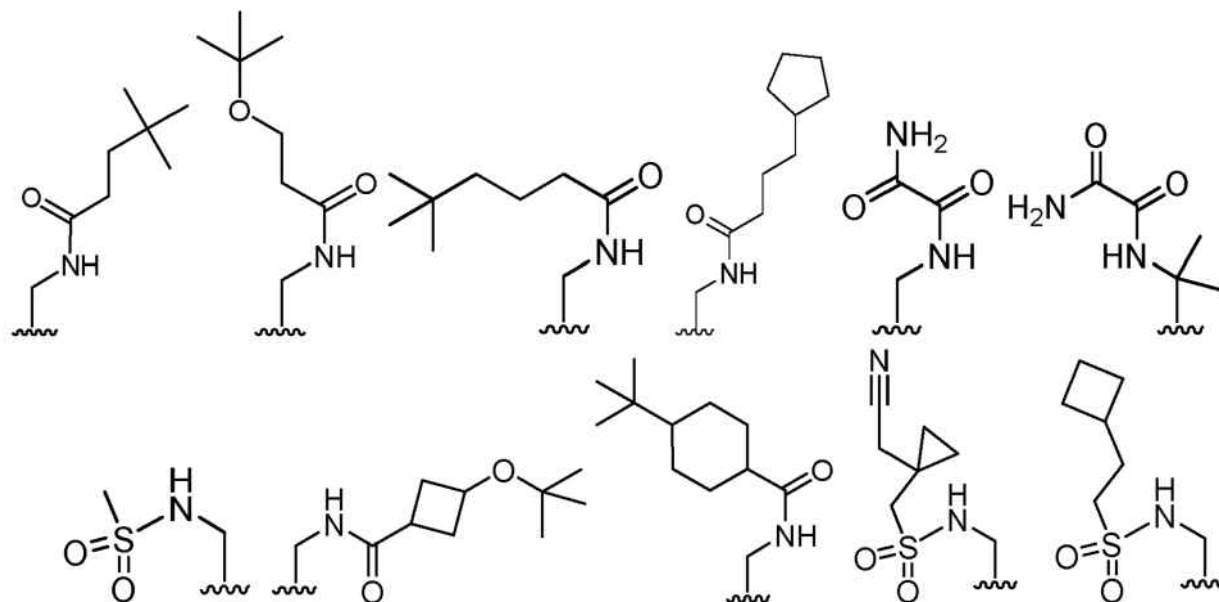
o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

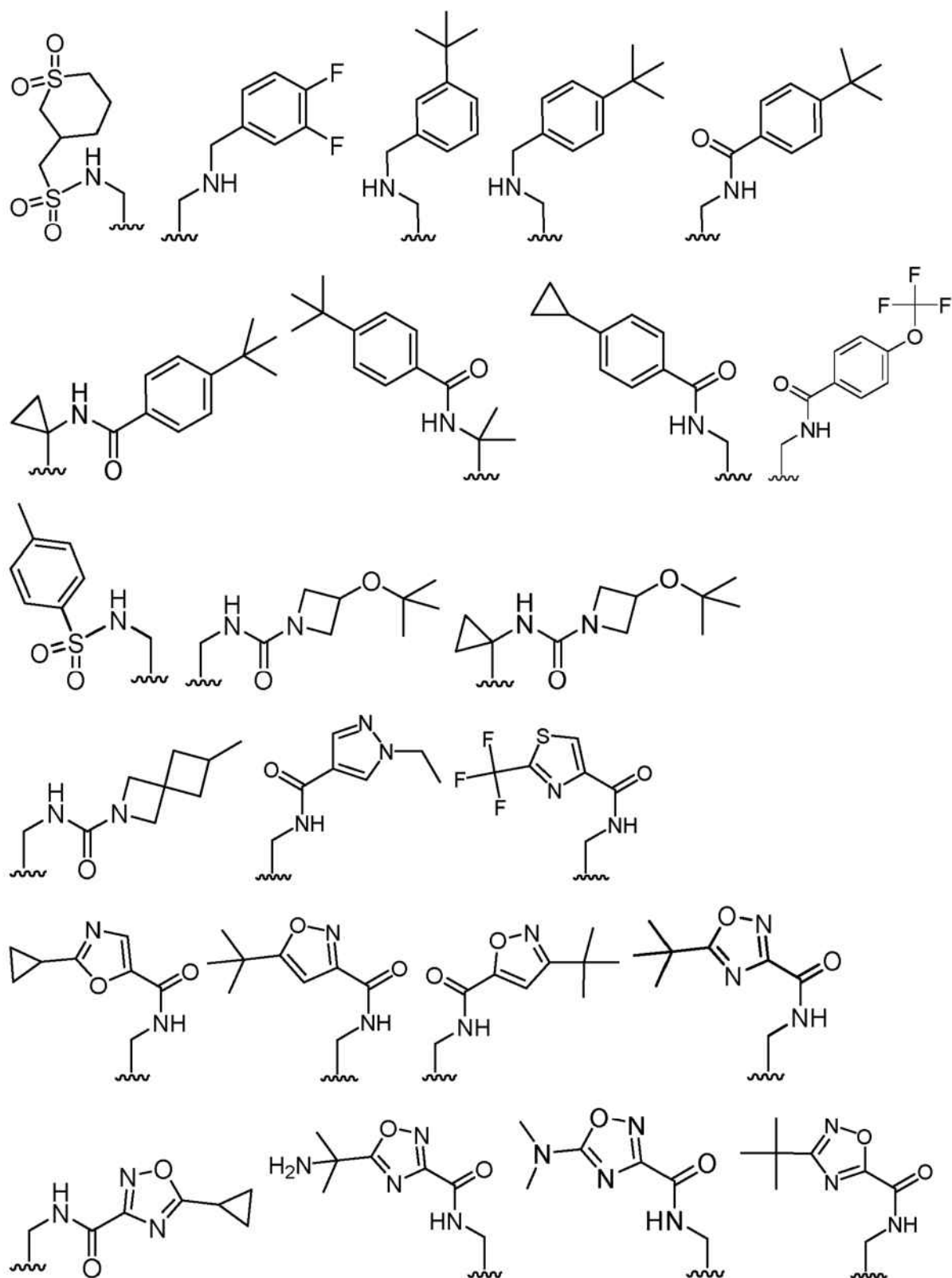
el anillo A es un fenilo o piridina;

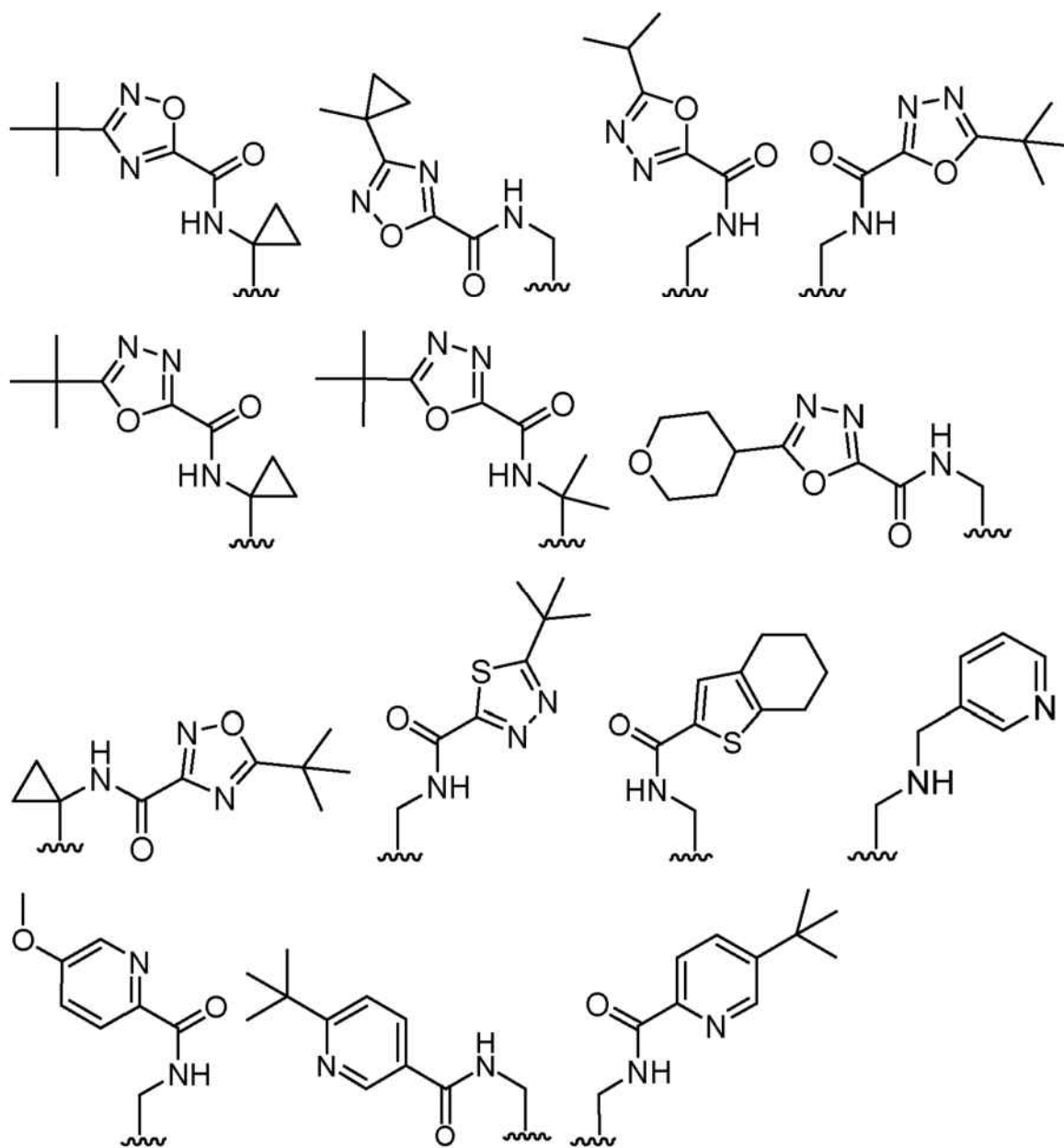
R¹ es H, halo, (C(R⁵)(R⁵))_mNR₂, N(R⁴)C(O)R, N(R⁴)C(O)NR₂, N(R⁴)CO₂R, N(R⁴)S(O)₂R, N(R⁴)S(O)R, N(R⁴)(R⁴), anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

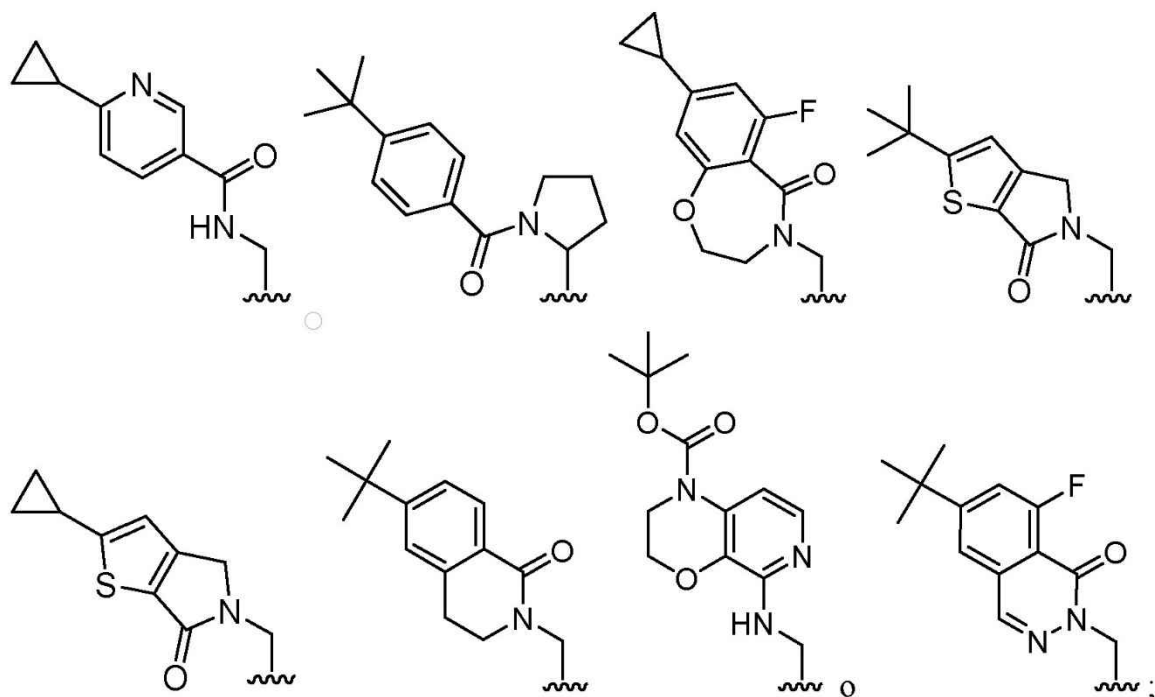
5 R² es

-CH₂OH, -CH₂NH₂,









cada R^3 es independientemente F, Cl, Br, I, metilo, etilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

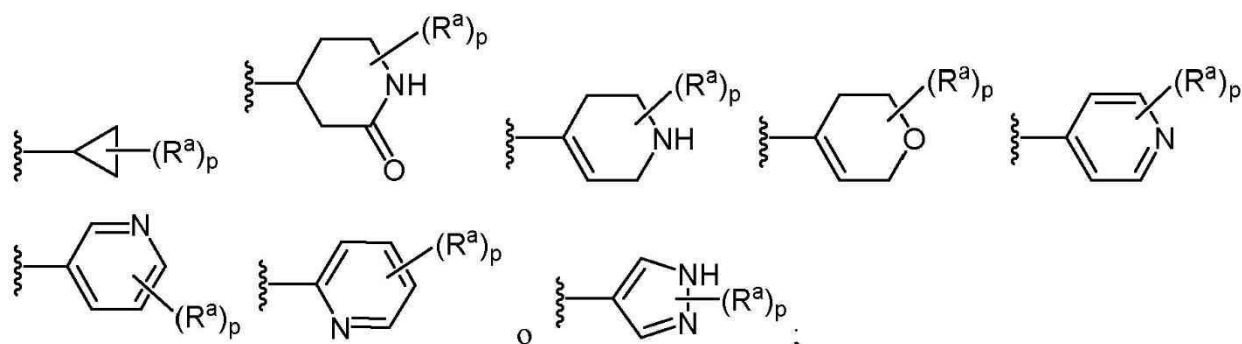
cada R^4 es independientemente -R, $-\text{SO}_2\text{R}$, -SOR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$;

- 5 cada R^5 es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, -SOR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRSO}_2\text{R}$ o $-\text{N}(\text{R})_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , arilo C_{5-10} , un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales es

10

opcionalmente sustituido; o
el anillo Z es



15

cada R^a es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, -SOR, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRSO}_2\text{R}$ o $-\text{N}(\text{R})_2$;

m es 1, 2 o 3;

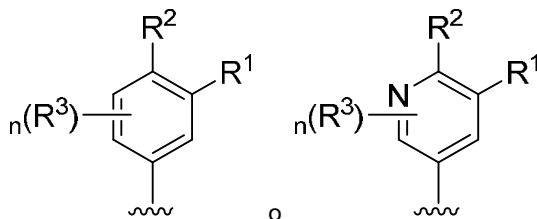
n es 0, 1 o 2; y

p es 0, 1, 2 o 3; y en donde "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más átomos que están sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en el mismo con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -F, -Cl, -Br, -I, deuterio, -OH, alcoxilo, oxo, tiooxo, -NO₂, -CN, CF₃, N₃, -NH₂, -NH-alquilo, -NH-alqueno, -NH-alquino, -NH-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico, -C(O)-alquilo, -C(O)-alqueno, -C(O)-alquino, -C(O)-carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo, -CONH₂, -CONH-alquilo, -CONH-alqueno, -CONH-alquino, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo, -OCO₂-alquilo, -OCO₂-alqueno, -OCO₂-alquino, -OCO₂-carbociclilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo, -OCONH-alqueno, -OCONH-alquino, -OCONH-carbociclilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterociclilo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alqueno, -NHC(O)-alquino, -NHC(O)-carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO₂-alquilo, -NHCO₂-alqueno, -NHCO₂-alquino, -NHCO₂-carbociclilo, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterociclilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH-alqueno, -NHC(O)NH-alquino, -NHC(O)NH-carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo, -NHC(S)NH-alqueno, -NHC(S)NH-alquino, -NHC(S)NH-carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alqueno, -NHC(NH)NH-alquino, -NHC(NH)NH-carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)-alquilo, -NHC(NH)-alqueno, -NHC(NH)-alquino, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo, -C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alqueno, -C(NH)NH-alquino, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-alqueno, -S(O)-alquino, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo, -SO₂NH-alqueno, -SO₂NH-alquino, -SO₂NH-carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterociclilo, -NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-alqueno, -NHSO₂-alquino, -NHSO₂-carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -mono-, di- o tri-alquilo sililo, -alquilo, -alqueno, -alquino, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alqueno, -S-alquino, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo y metiltiometilo;

en donde los sustituyentes opcionales en el presente documento no pueden sustituirse adicionalmente.

En ciertas realizaciones, el anillo A es fenilo. En ciertas realizaciones, el anillo A es piridina.

En ciertas realizaciones, el anillo A es



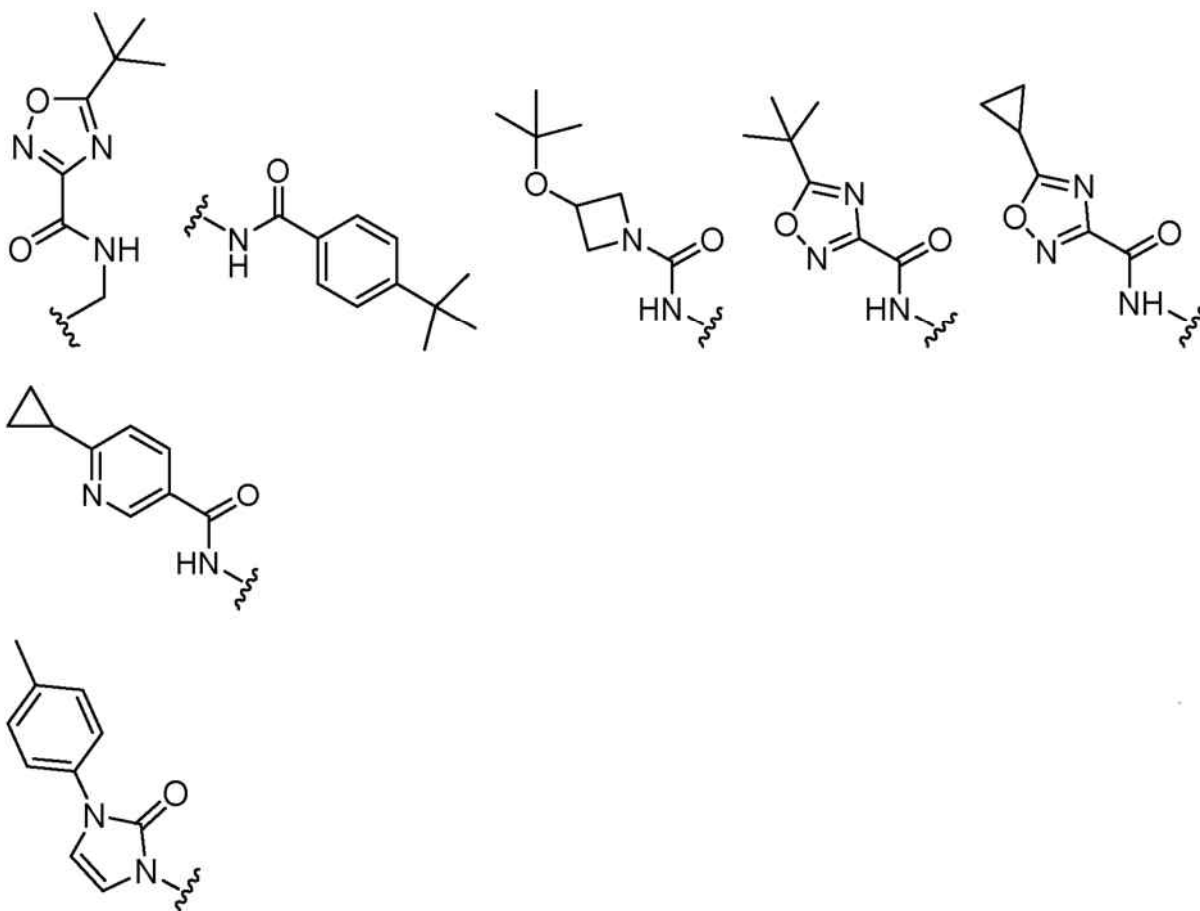
En ciertas realizaciones, R¹ es H. En ciertas realizaciones, R¹ es F, Cl, Br o I. En ciertas realizaciones, R¹ es F.

En ciertas realizaciones, R¹ es (C(R⁵)(R⁵))_mNR₂, N(R⁴)C(O)R, N(R⁴)C(O)NR₂, N(R⁴)CO₂R, N(R⁴)S(O)₂R, N(R⁴)S(O)R, N(R⁴)(R⁴), un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

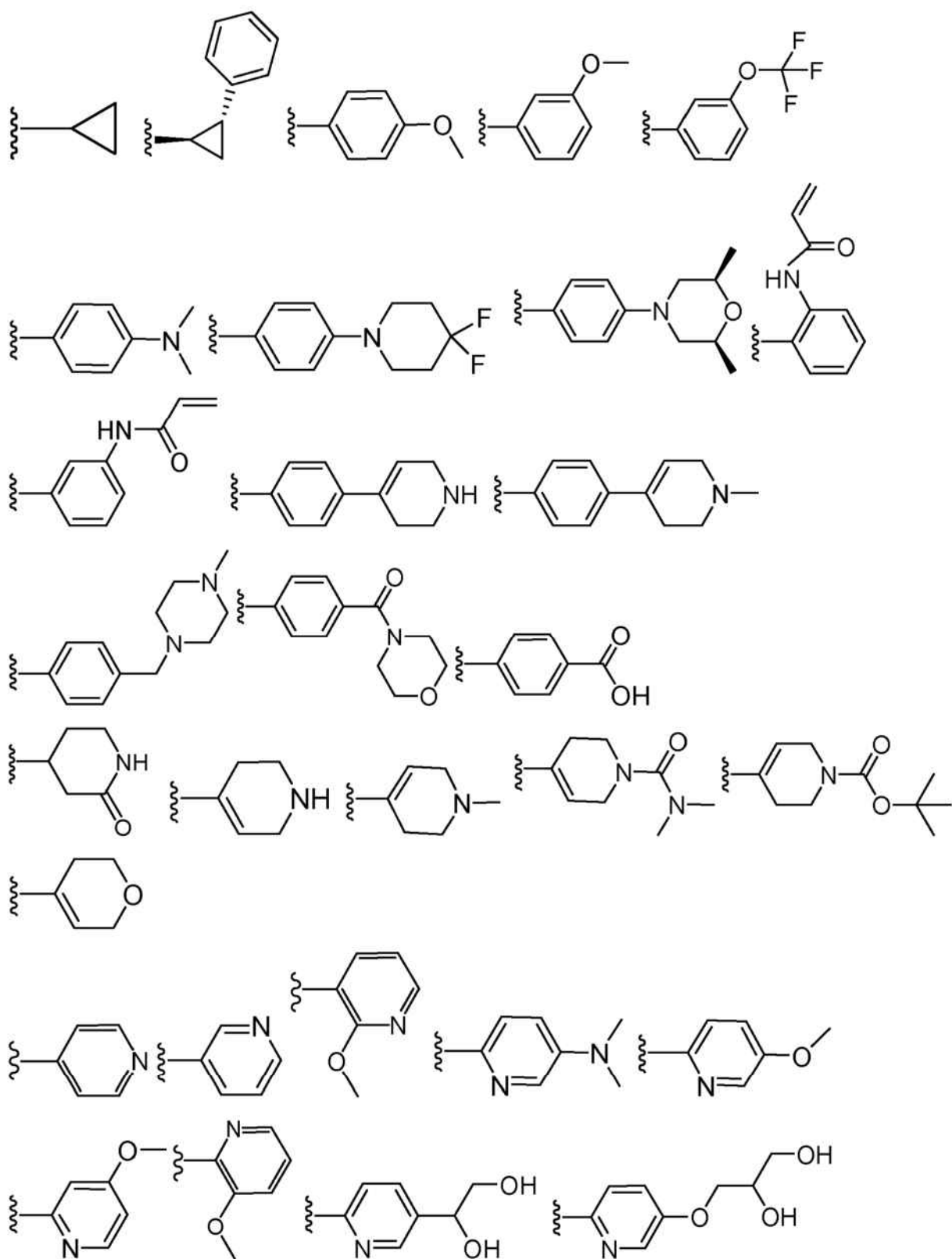
En ciertas realizaciones, R¹ es (C(R⁵)(R⁵))_mNR₂, N(R⁴)C(O)R, N(R⁴)C(O)NR₂, N(R⁴)(R⁴), anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

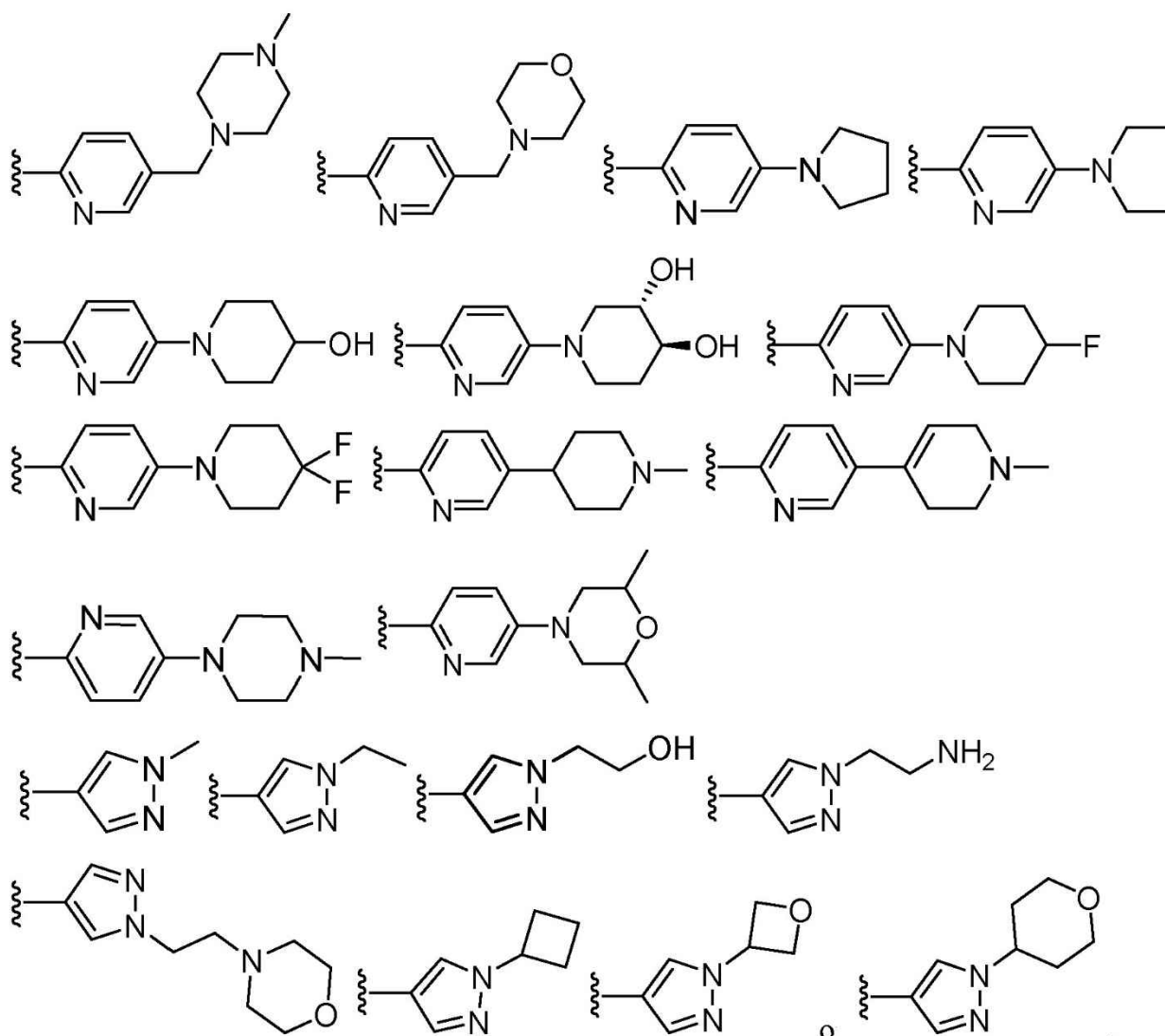
En ciertas realizaciones, R¹ es (C(R⁵)(R⁵))_mNR₂. En ciertas realizaciones, R¹ es N(R⁴)C(O)R. En ciertas realizaciones, R¹ es N(R⁴)C(O)NR₂. En ciertas realizaciones, R¹ es N(R⁴)(R⁴). En ciertas realizaciones, R¹ es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R¹ es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de:



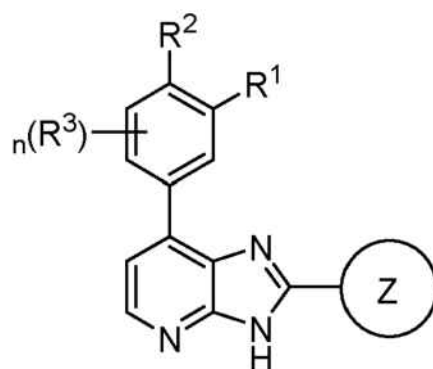
En ciertas realizaciones, el anillo Z es





En ciertas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , anillo Z y n, es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclasses anteriormente y en la presente, individualmente o en combinación.

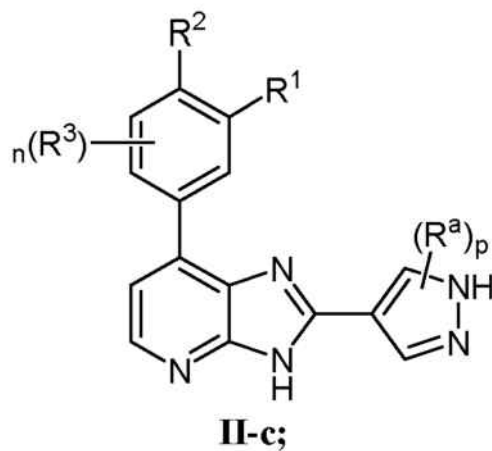
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula II,



II;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^a , n y p, es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclasses anteriormente y en la presente, individualmente o en combinación.

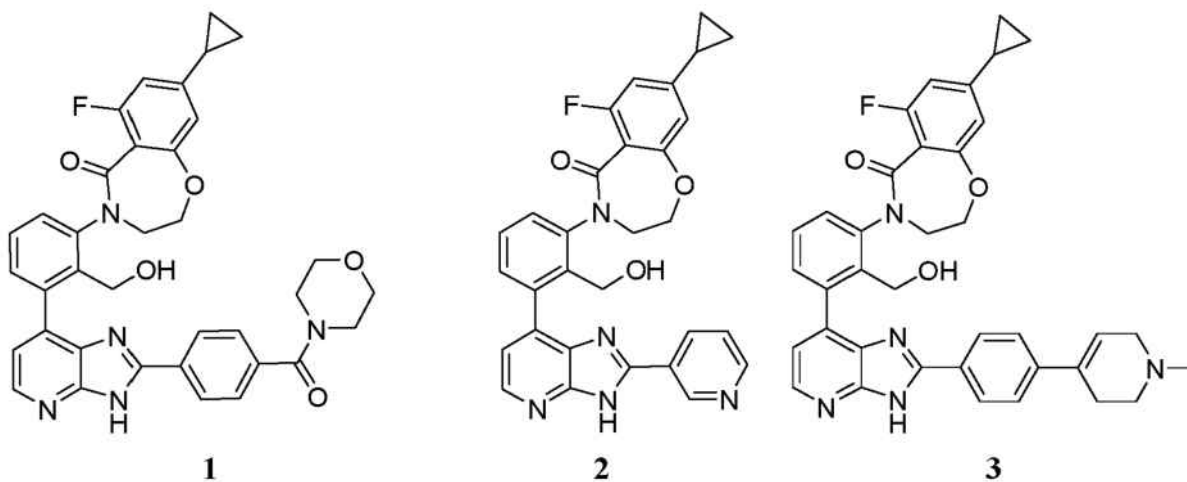
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-c**,

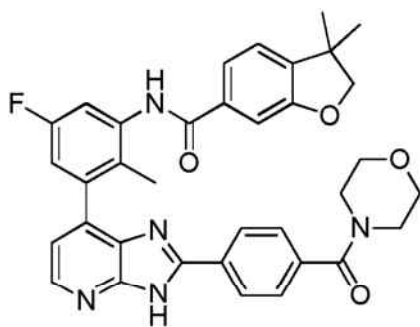


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^a , n y p , es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones, clases y subclases anteriormente y en la presente, individualmente o en combinación.

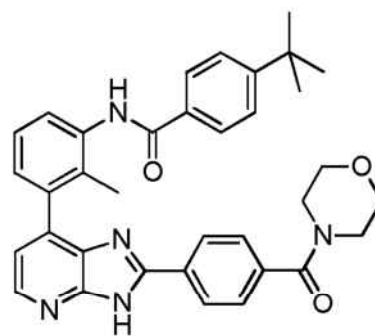
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 1 (los compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 no forman parte de la invención):

Tabla 1

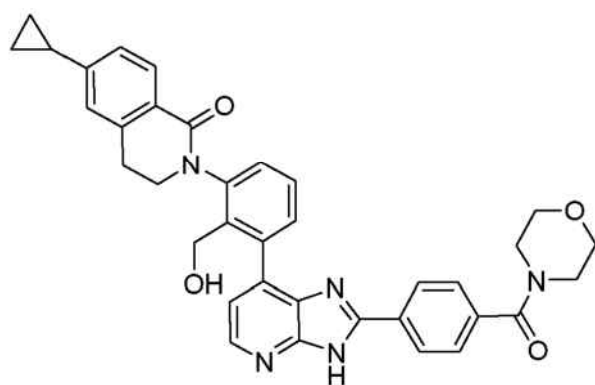




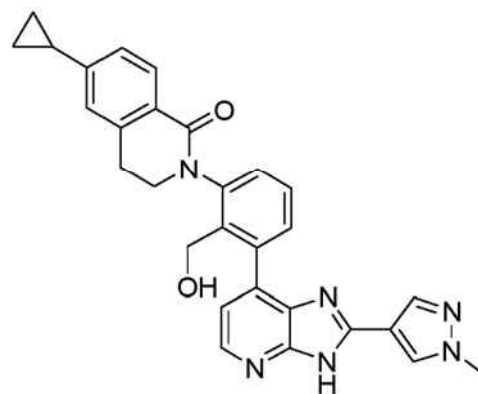
4



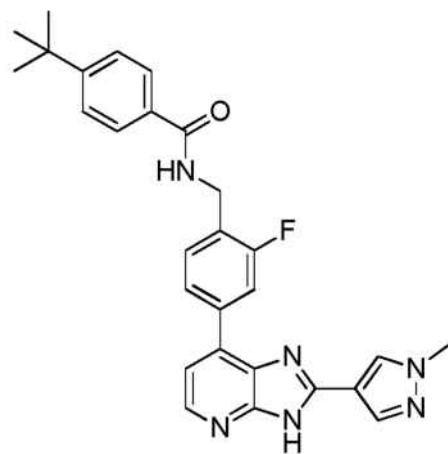
5



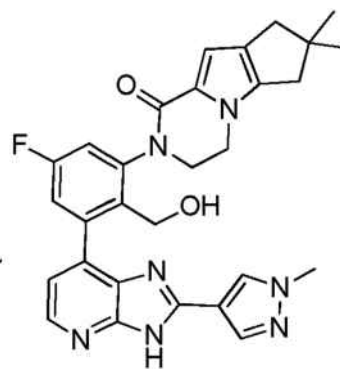
6



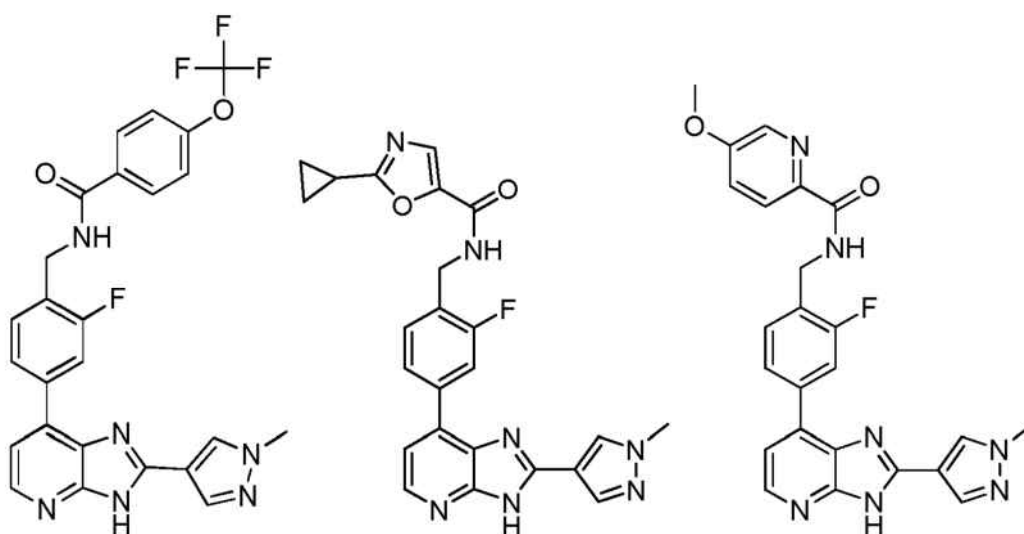
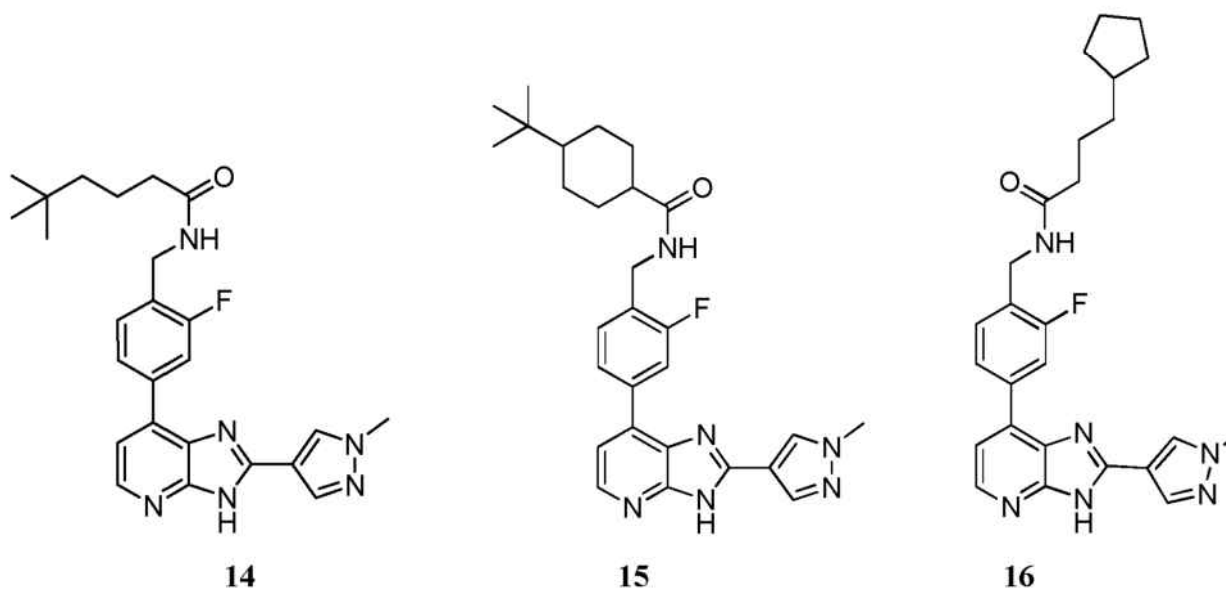
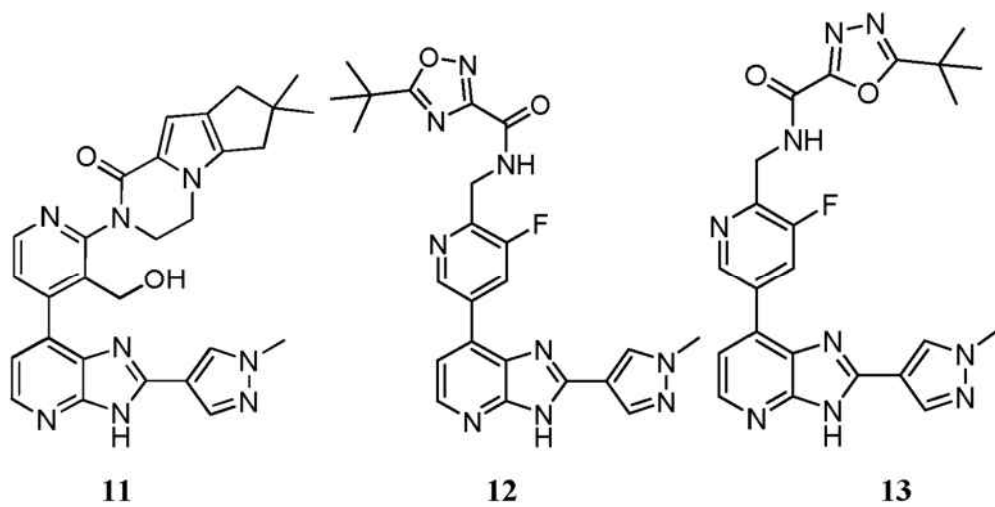
7



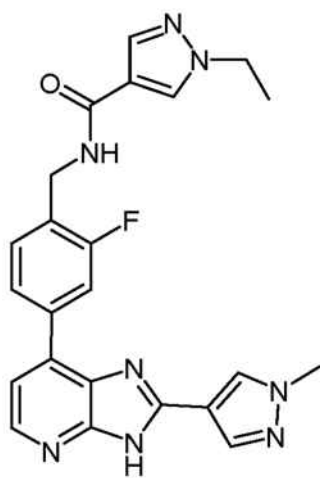
8



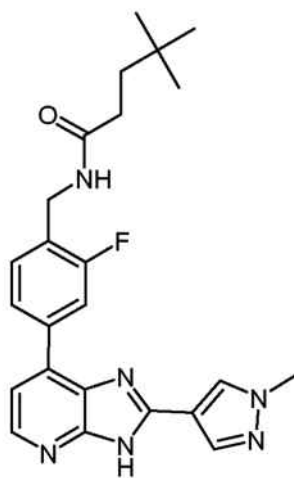
10



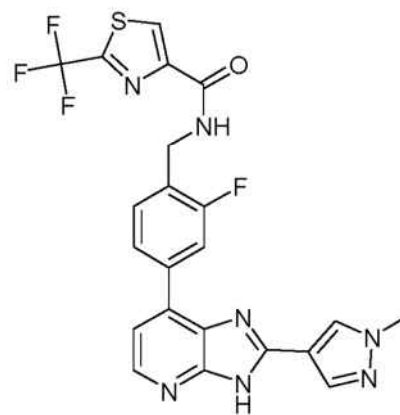
17



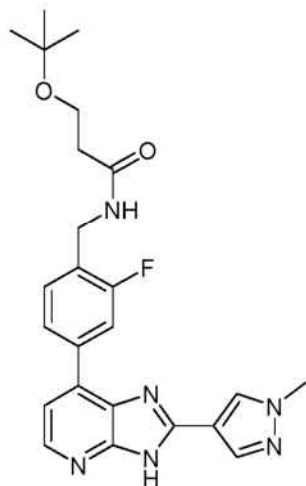
18



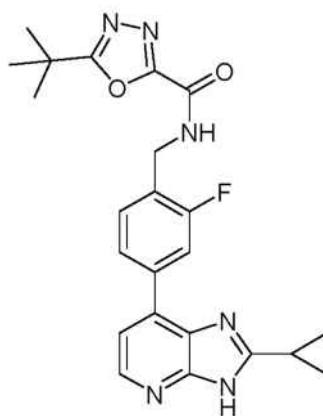
19



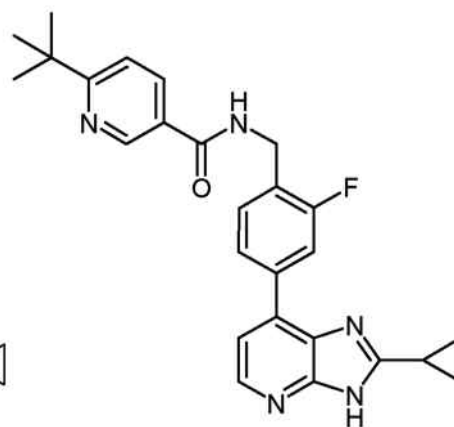
20



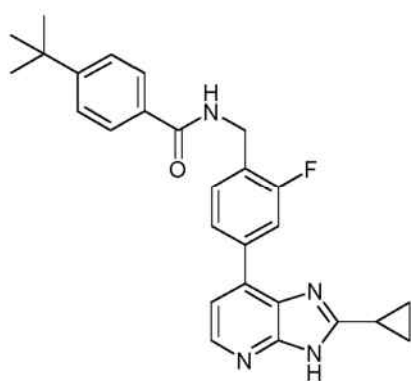
21



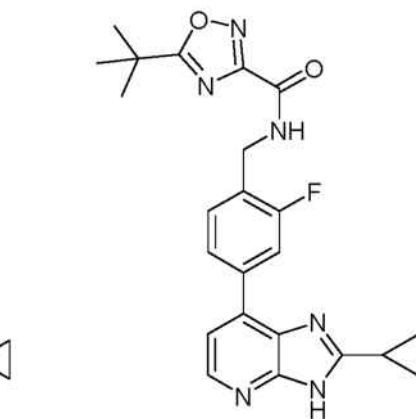
22



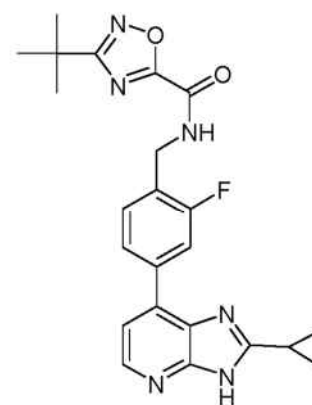
23



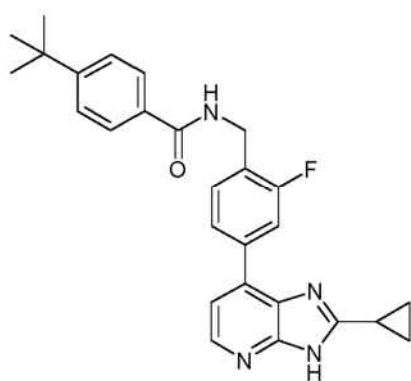
24



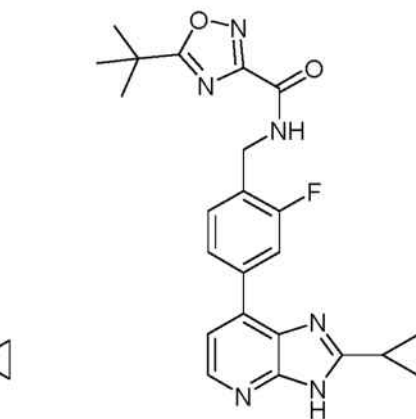
25



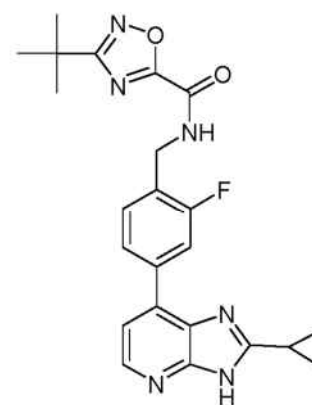
26

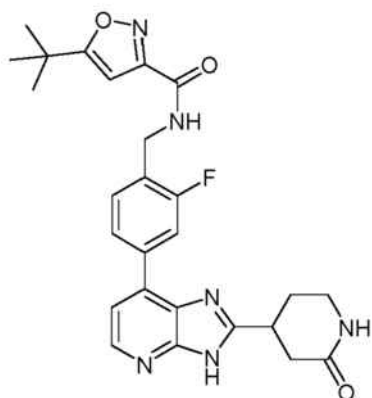


27

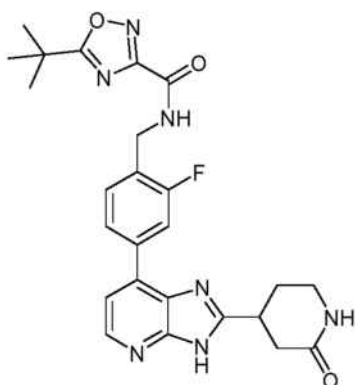


28

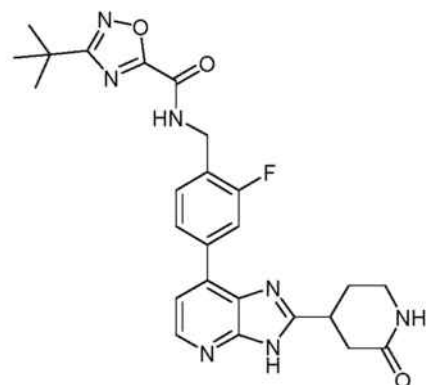




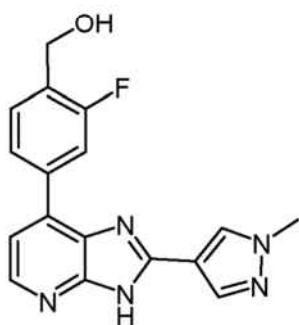
29



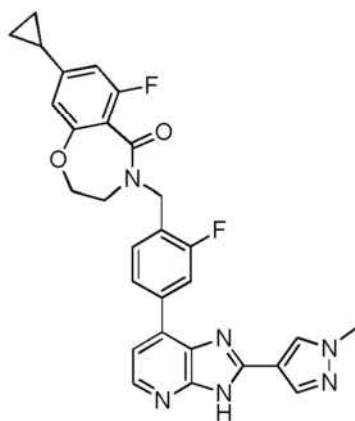
30



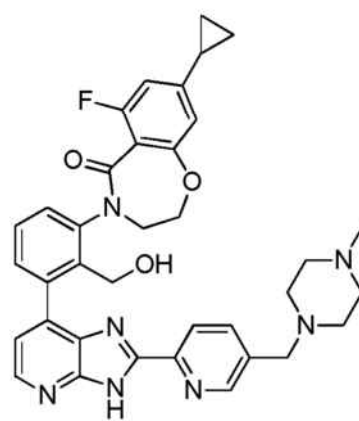
31



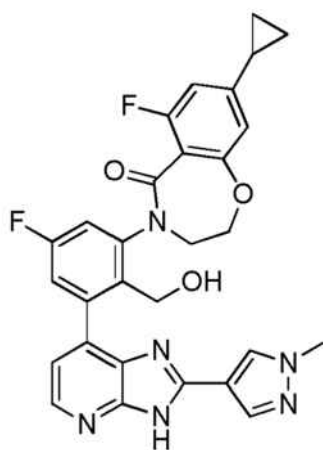
32



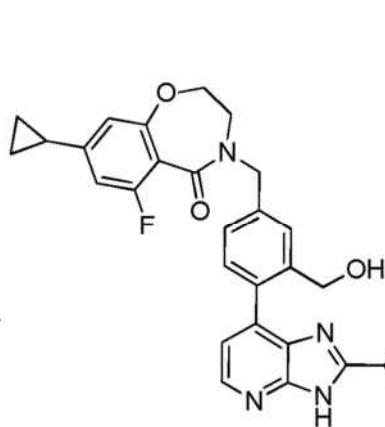
34



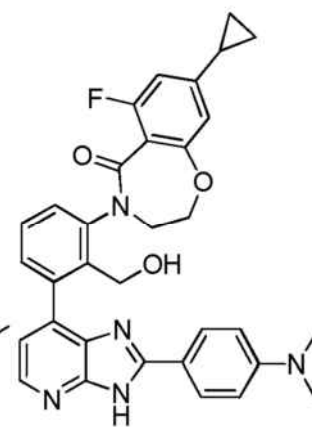
35



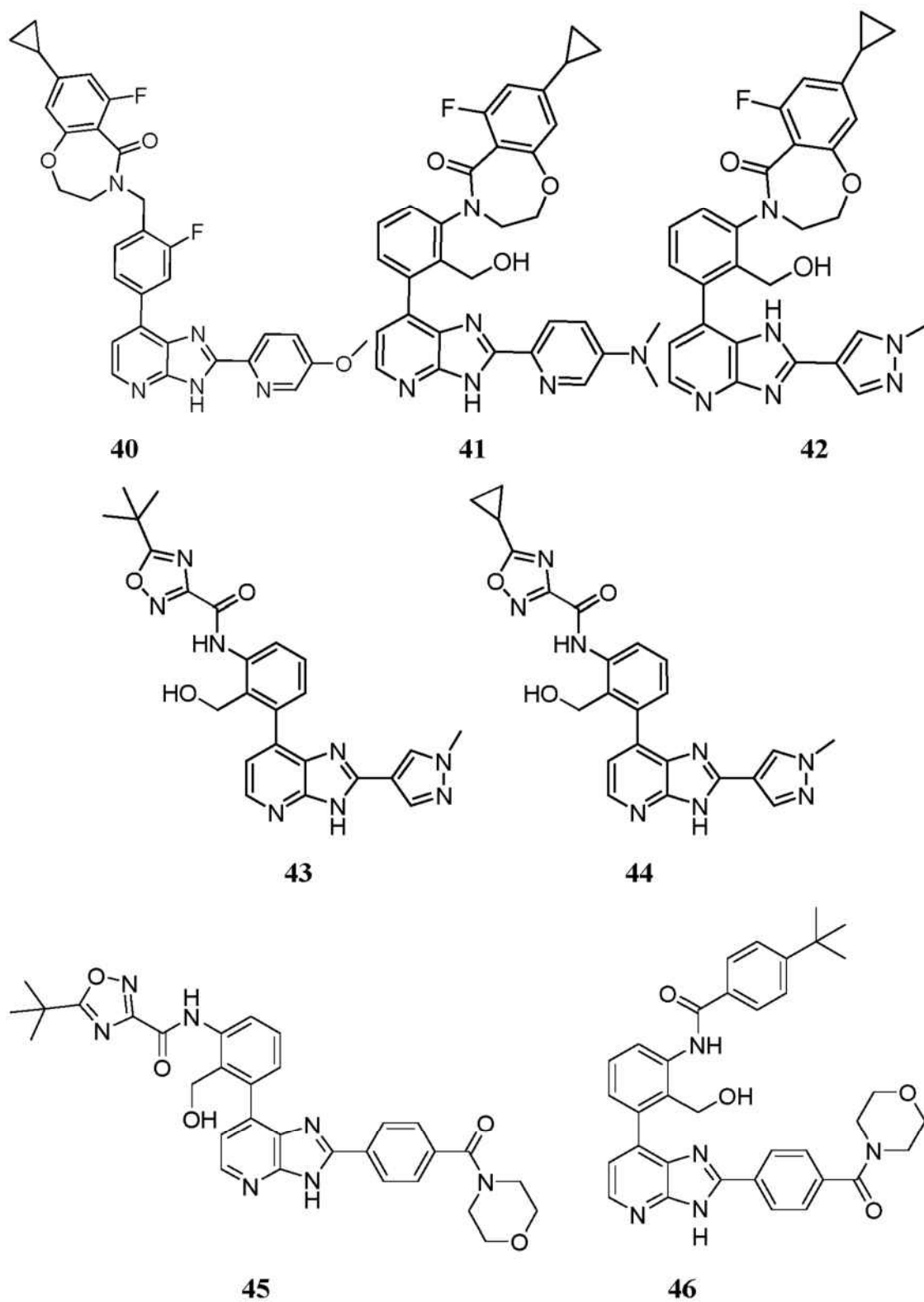
37

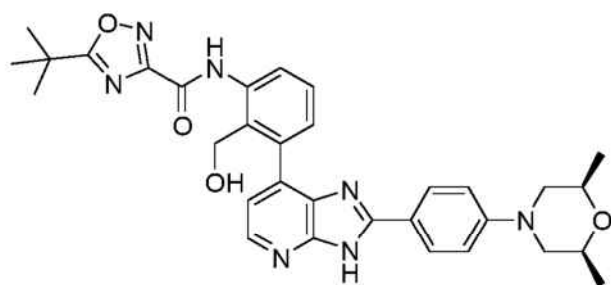


38

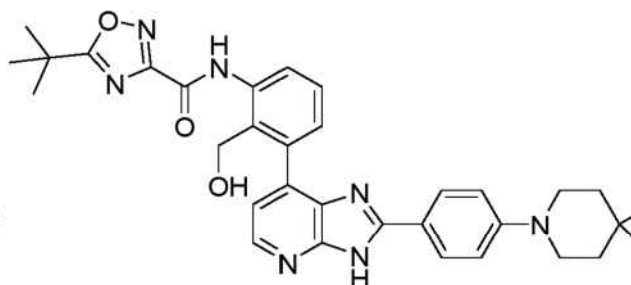


39

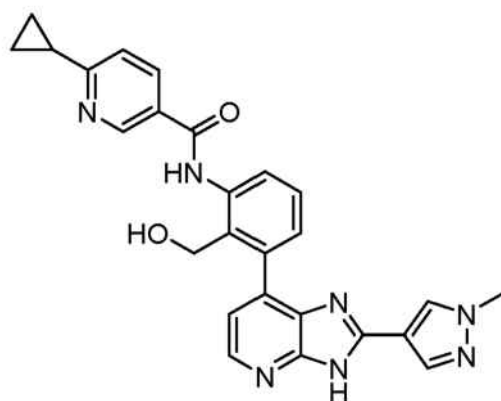




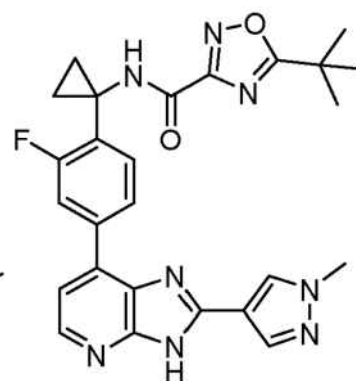
47



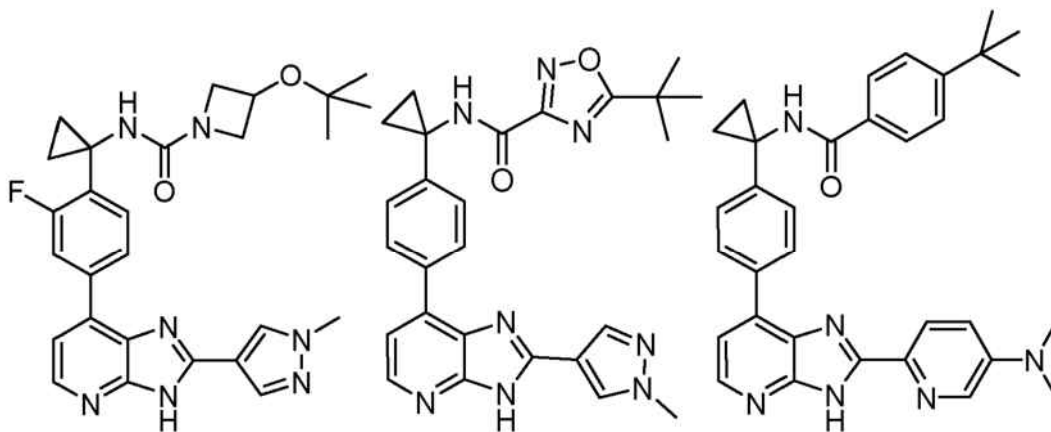
48



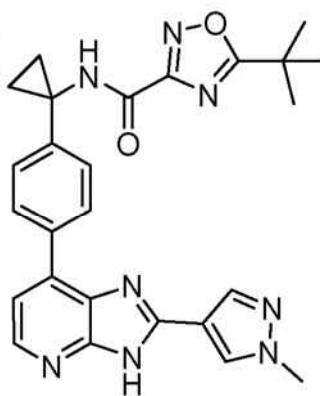
49



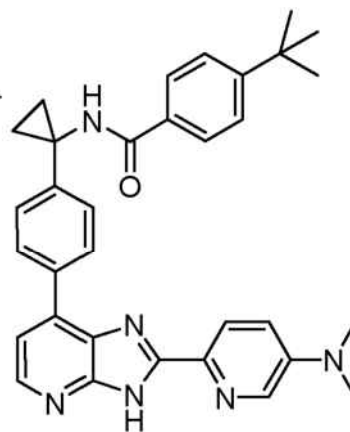
51



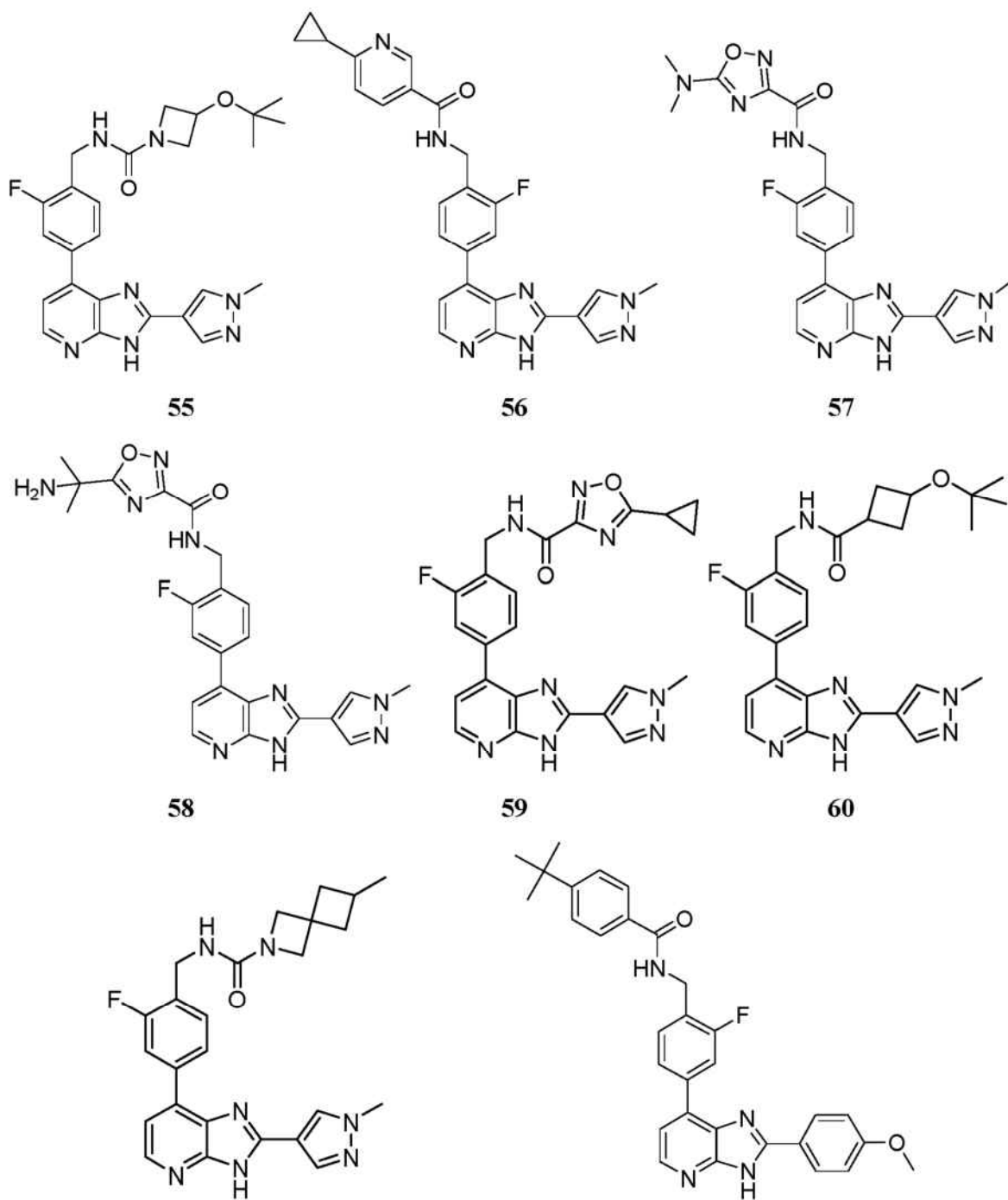
52



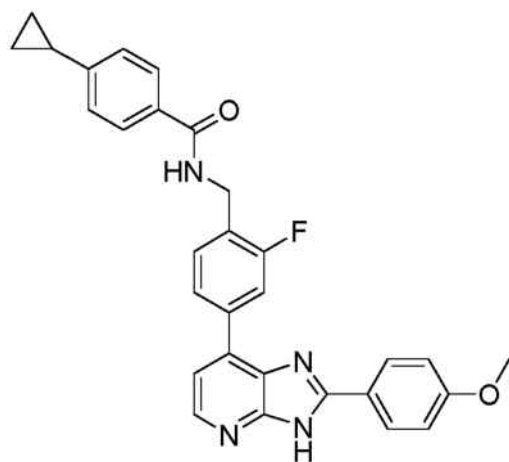
53



54

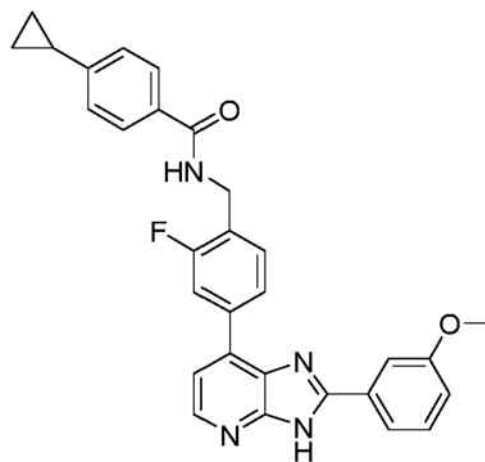


61

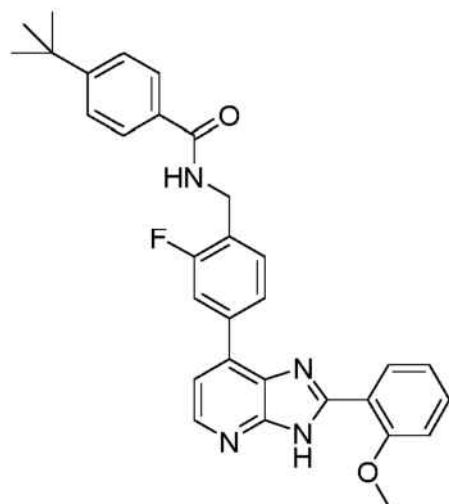


63

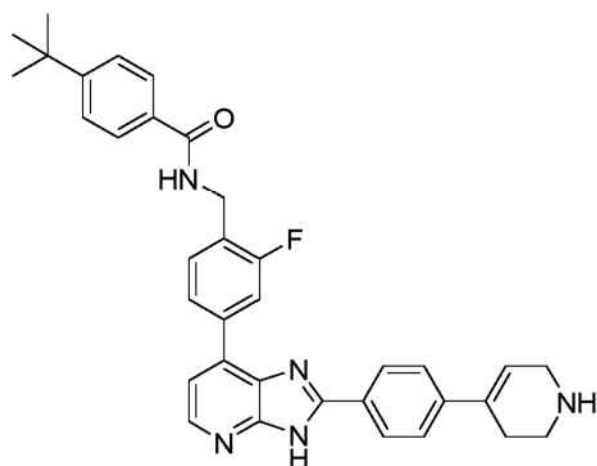
62



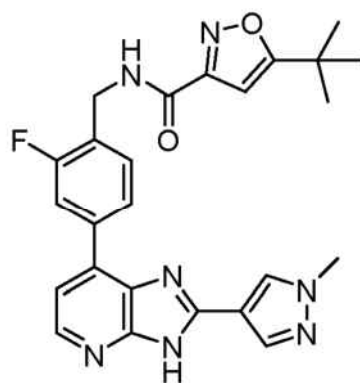
64



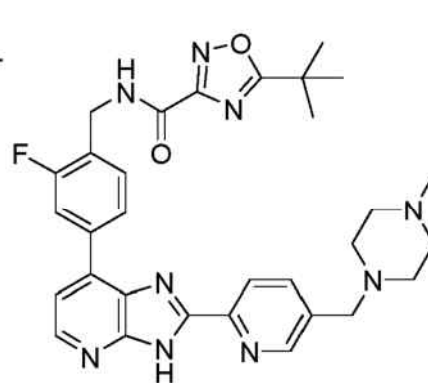
65



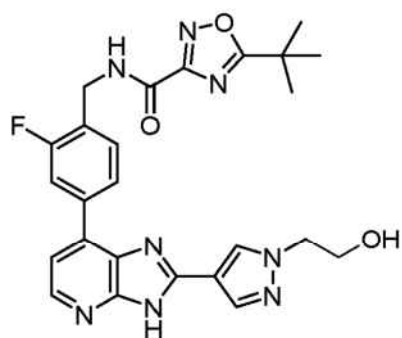
66



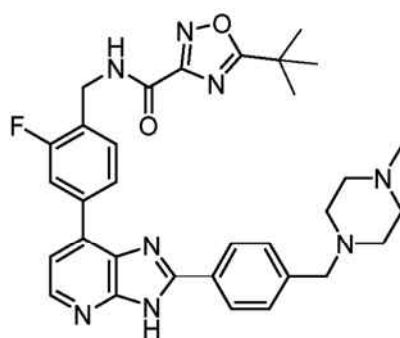
67



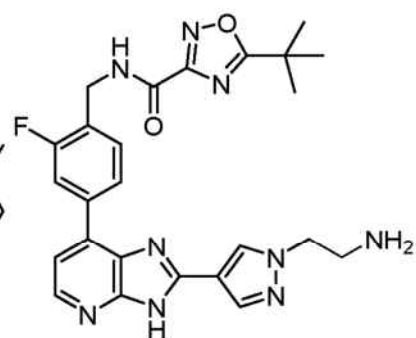
69



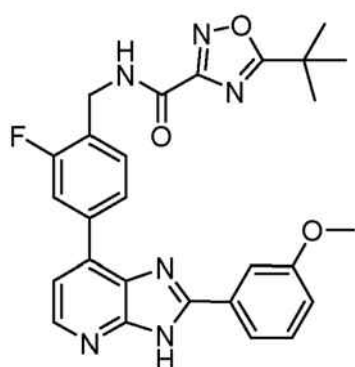
70



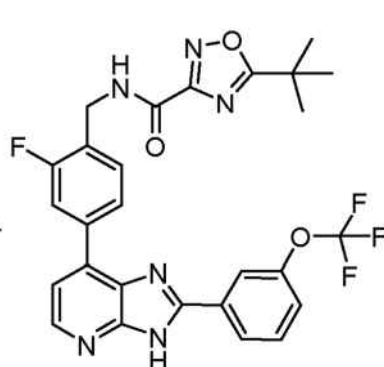
71



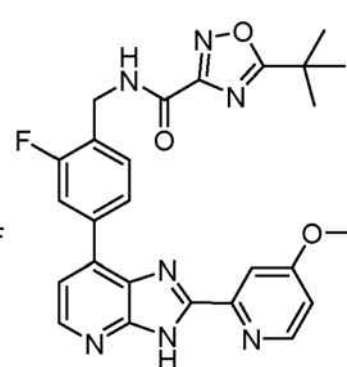
72



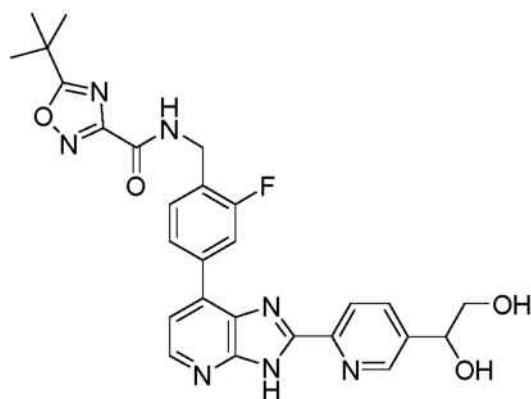
73



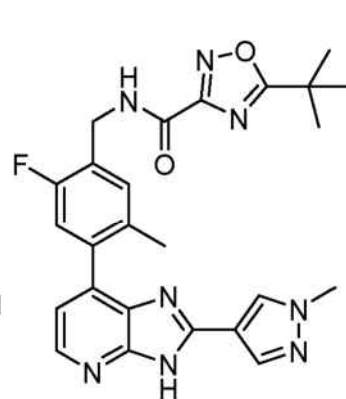
74



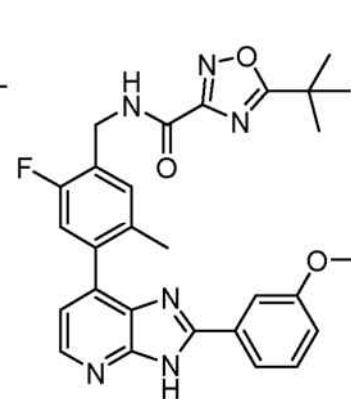
75



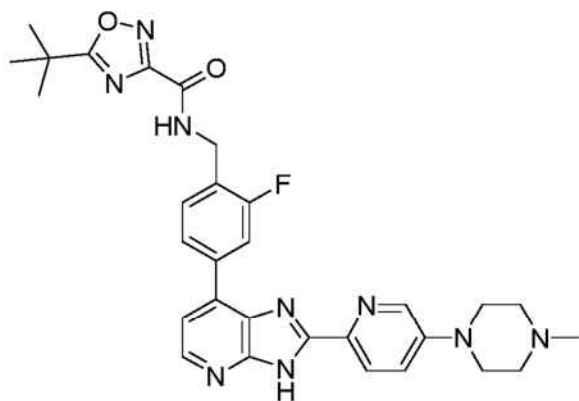
76



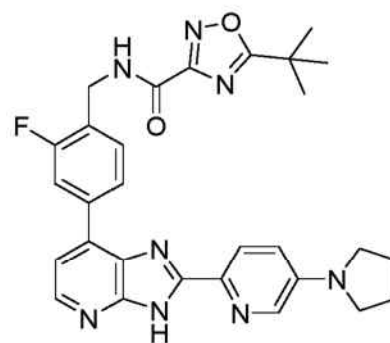
77



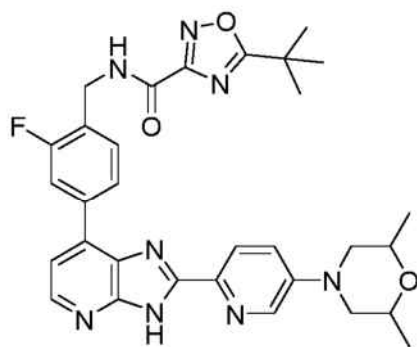
78



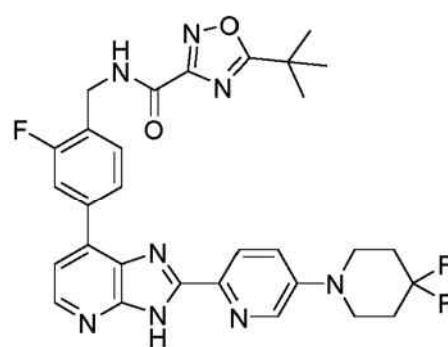
79



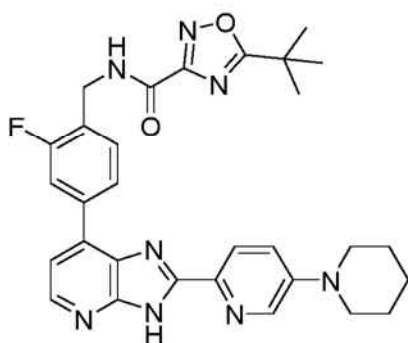
80



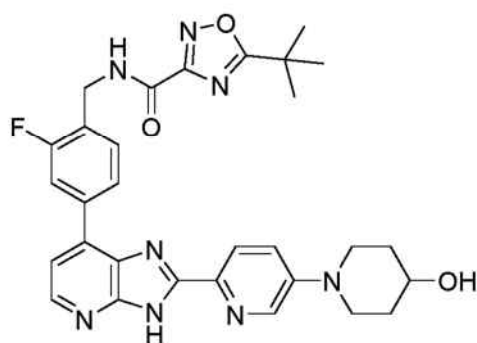
81



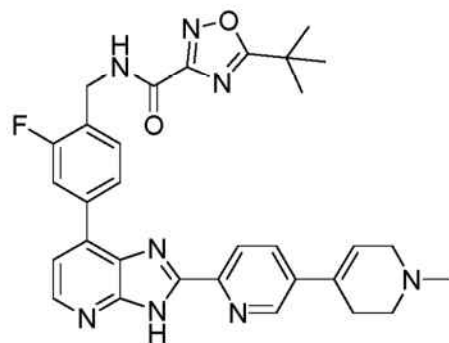
82



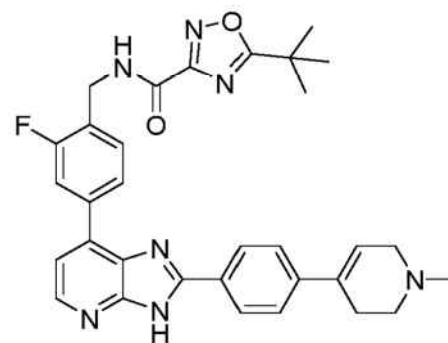
83



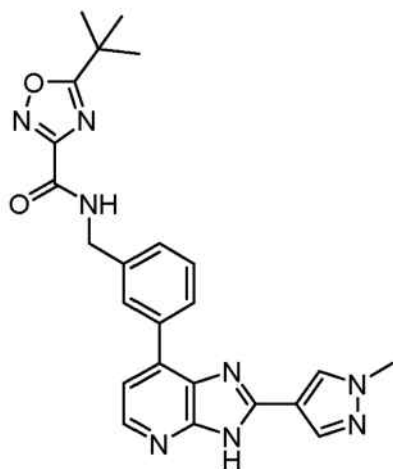
84



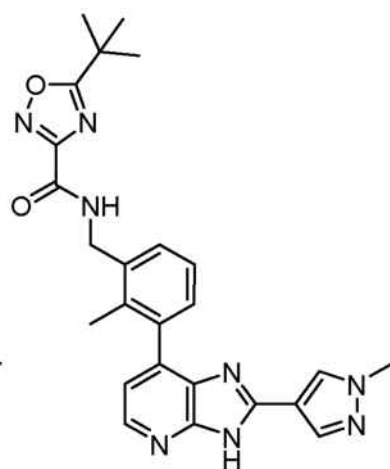
85



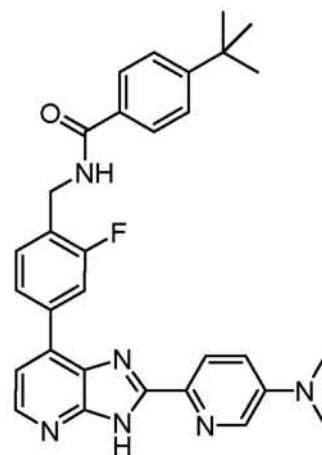
86



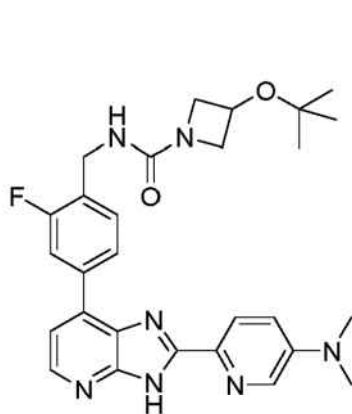
87



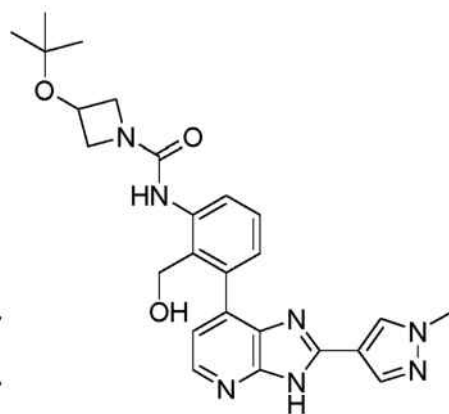
88



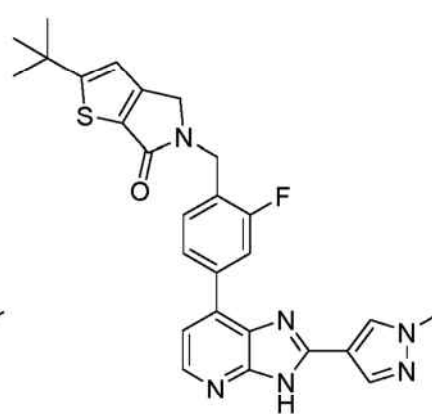
89



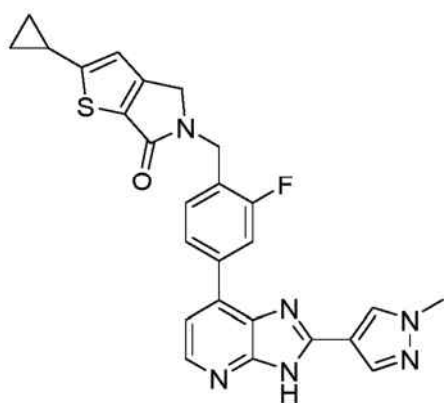
90



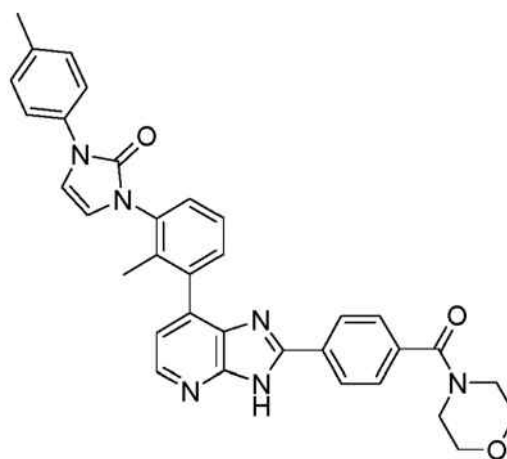
91



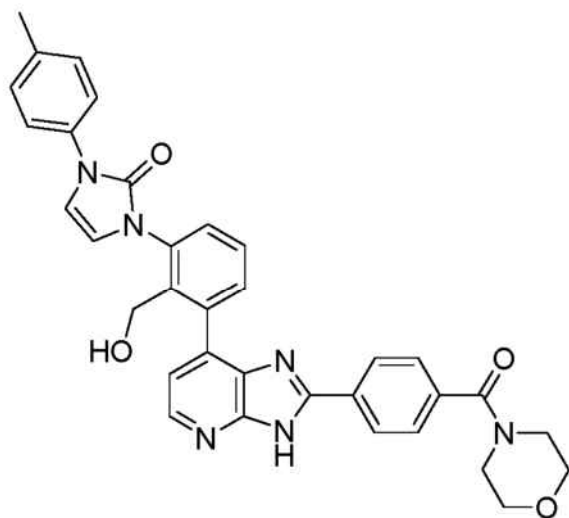
92



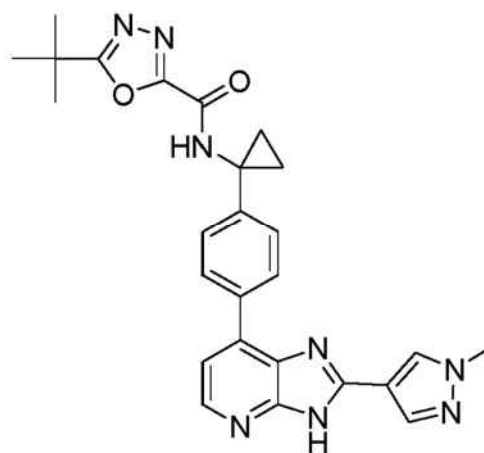
93



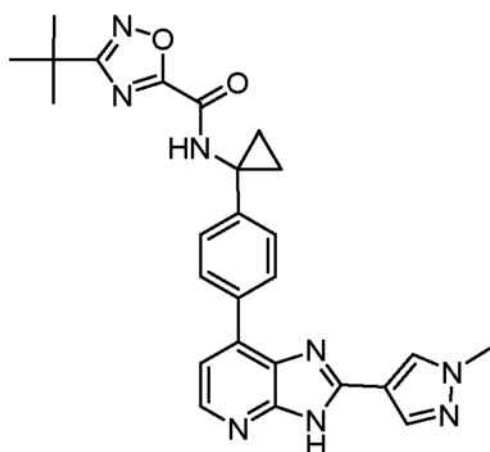
95



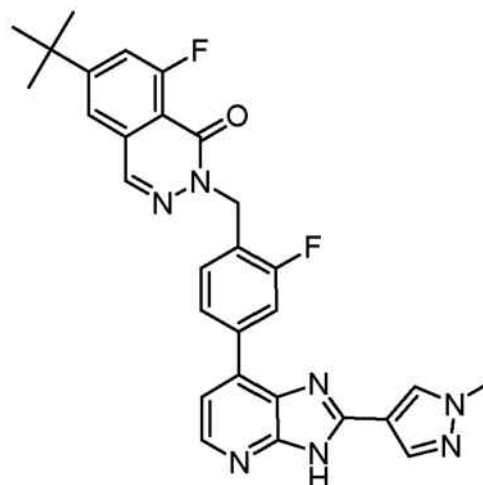
96



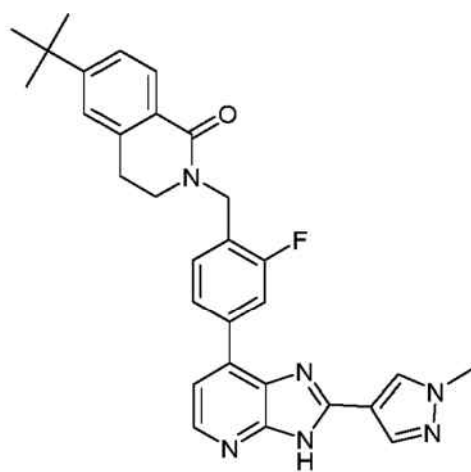
97



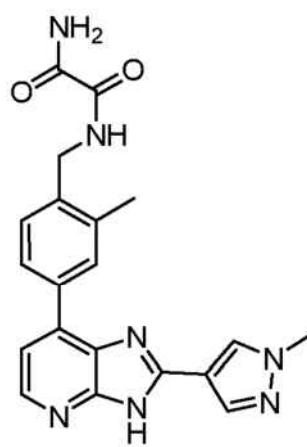
98



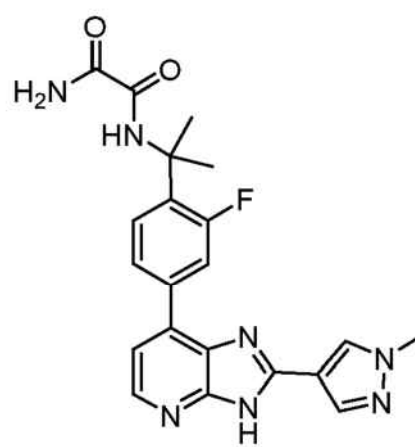
99



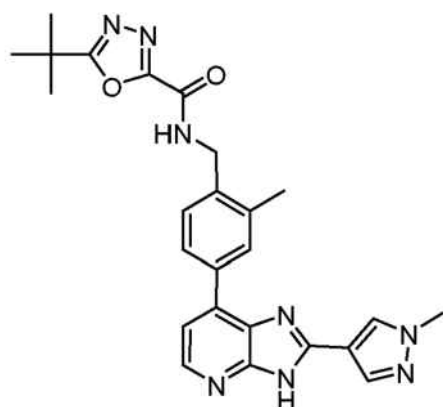
100



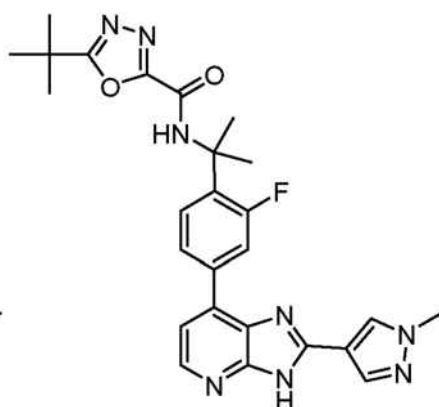
101



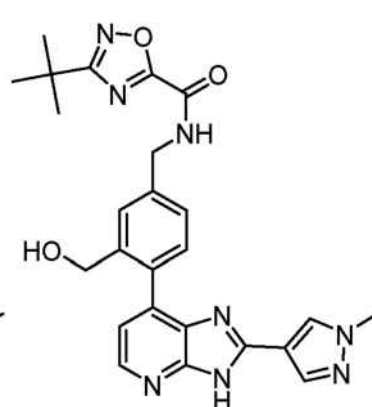
102



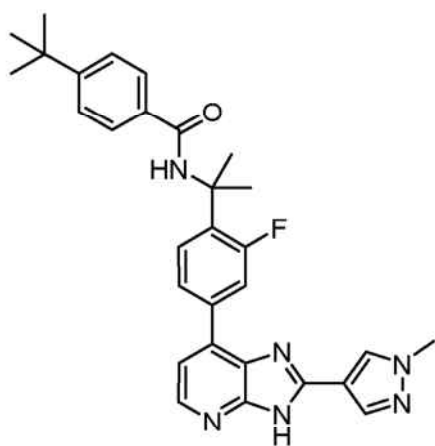
103



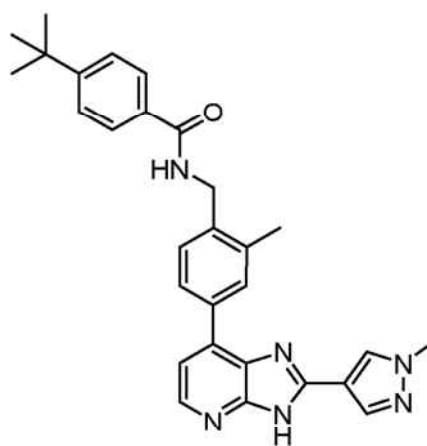
104



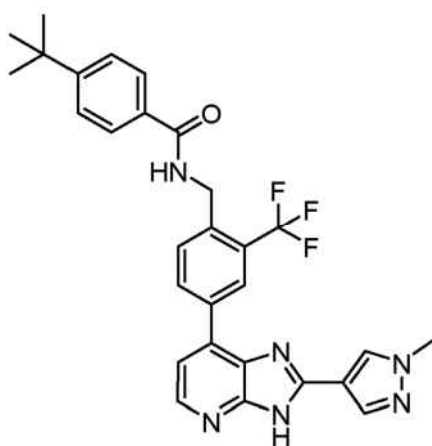
105



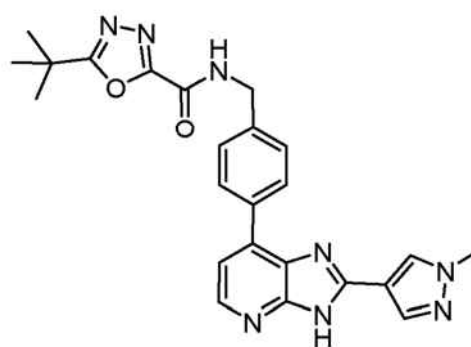
106



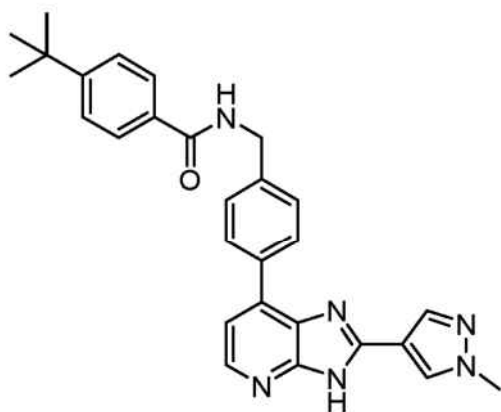
107



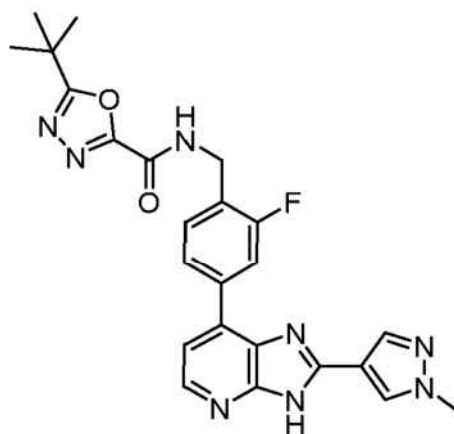
108



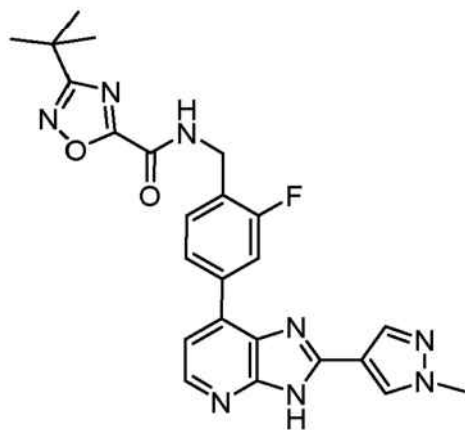
109



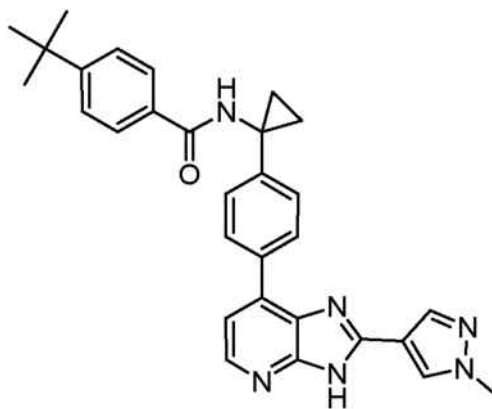
110



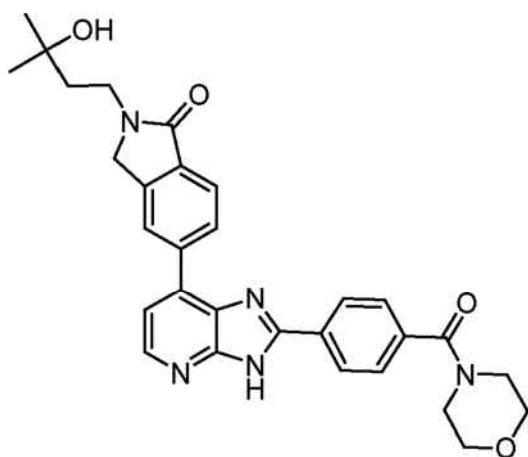
111



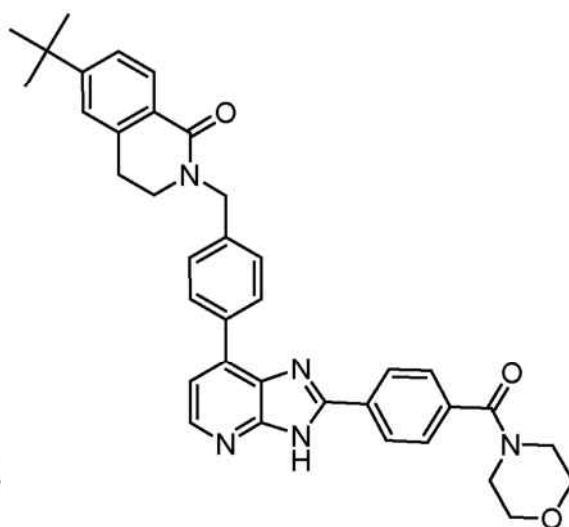
112



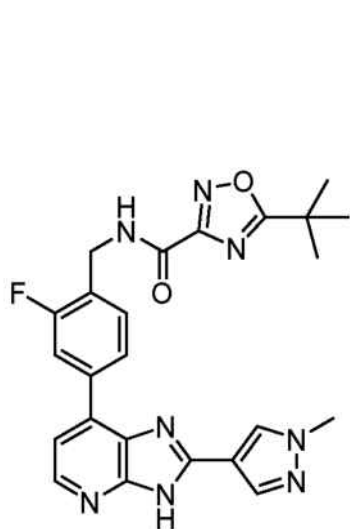
113



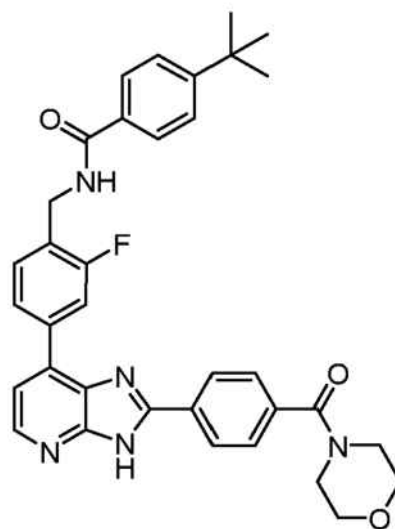
114



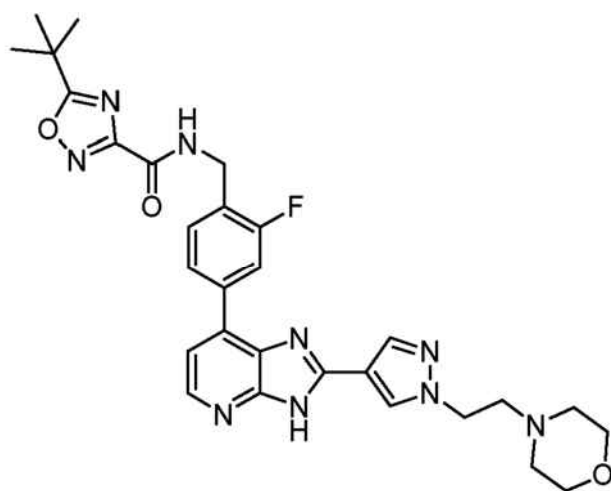
115



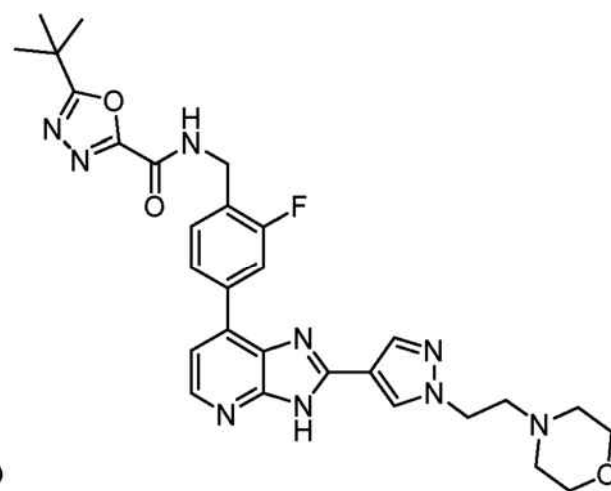
116



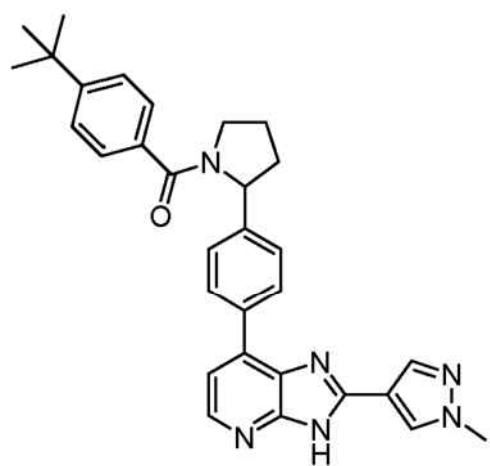
118



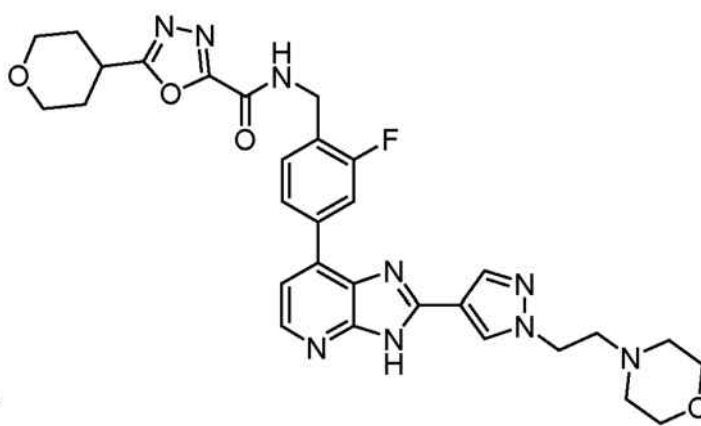
119



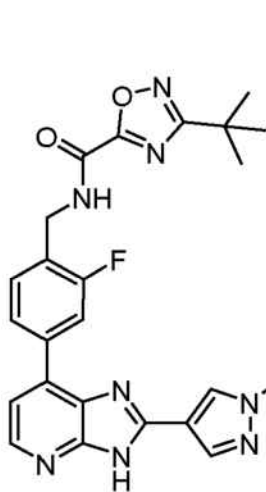
120



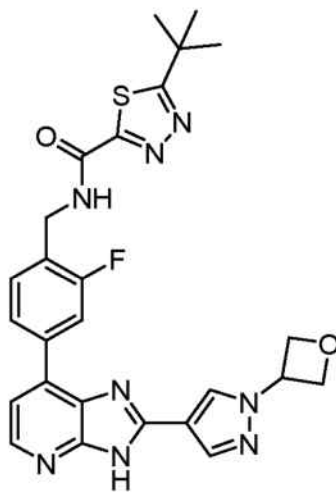
121



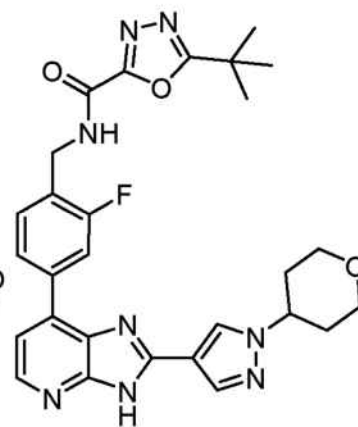
122



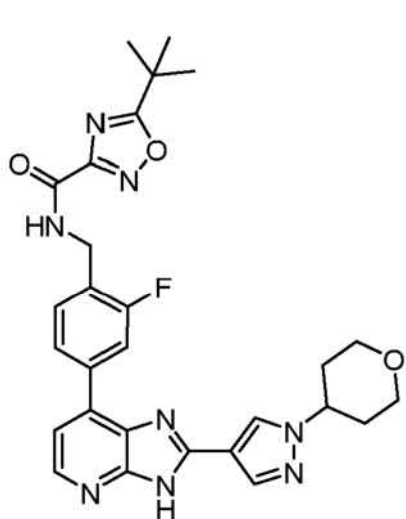
124



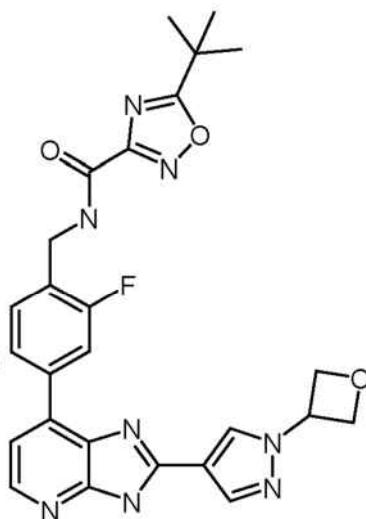
125



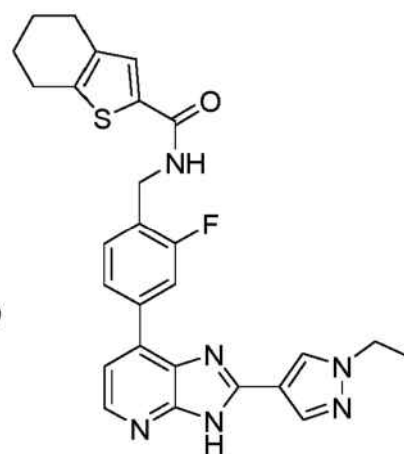
126



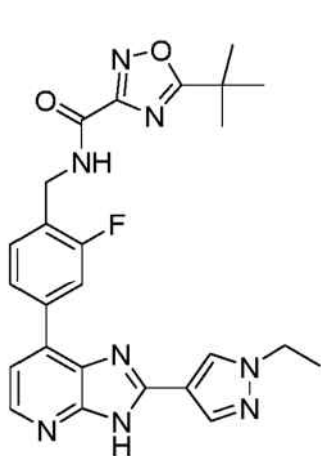
127



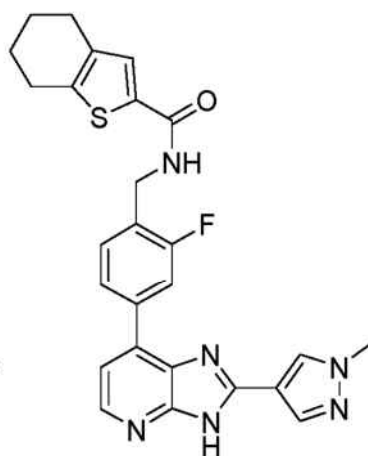
129



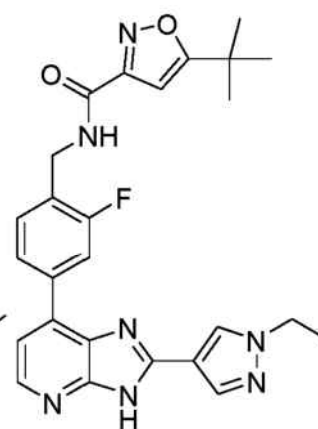
130



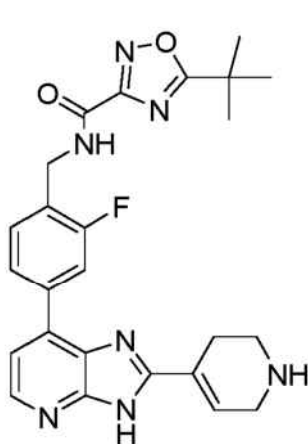
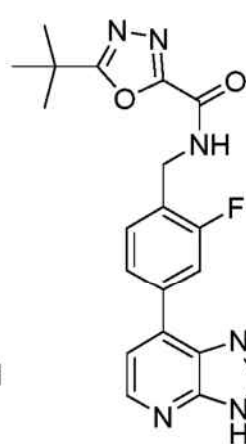
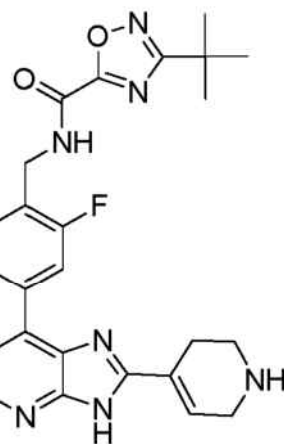
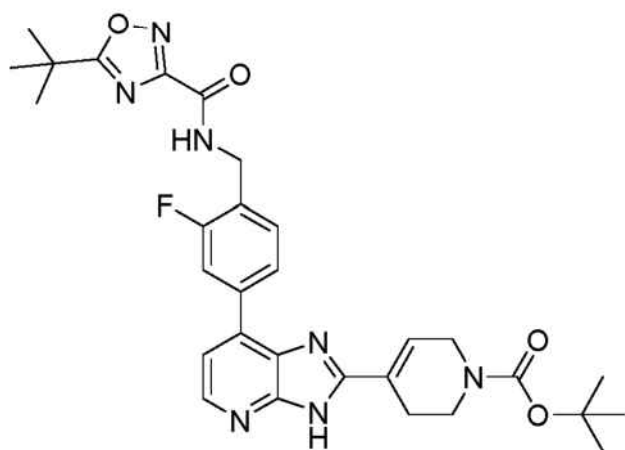
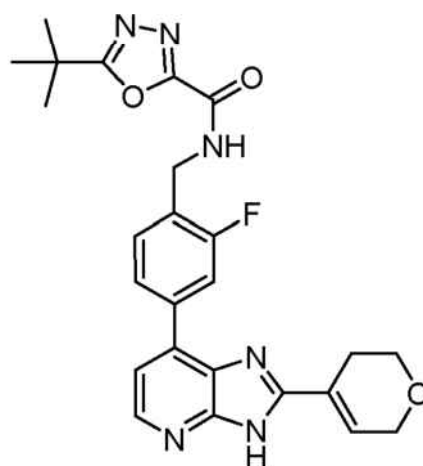
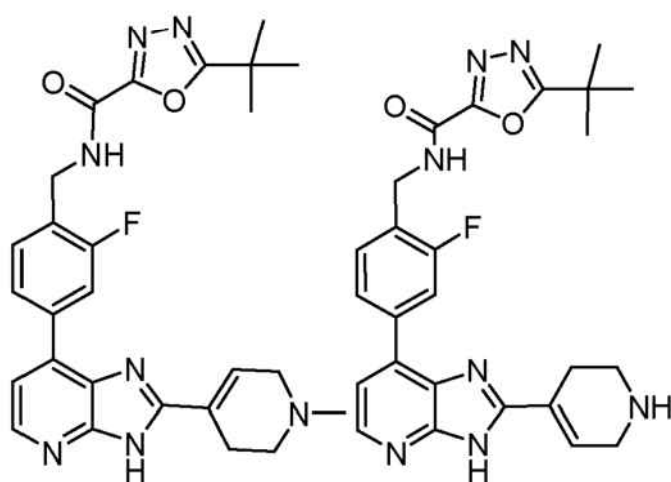
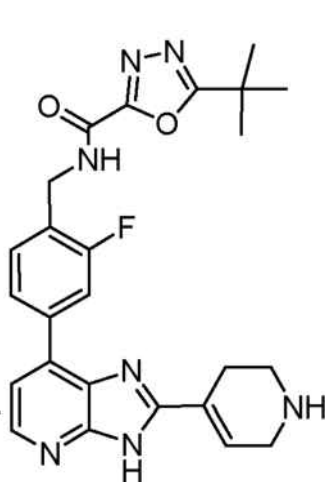
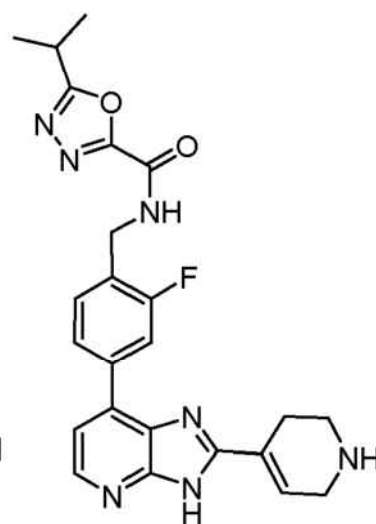
131

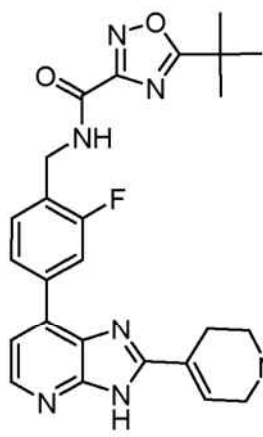


132

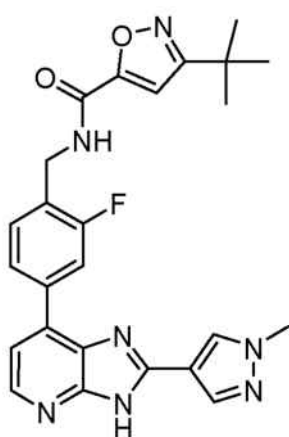


133

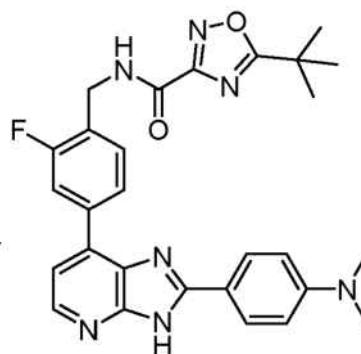
**134****135****136****137****138****139****140****142**



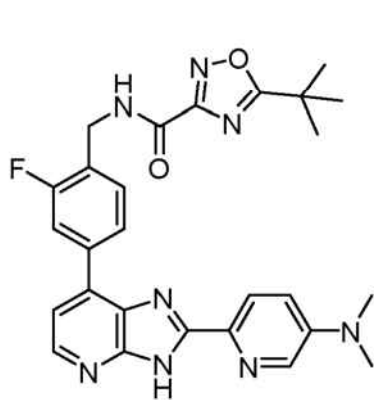
143



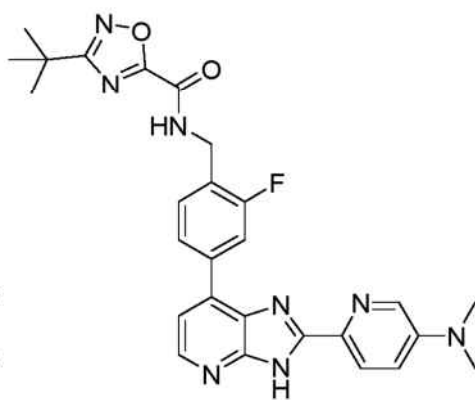
144



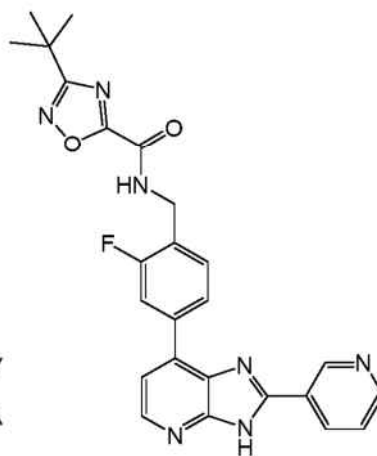
145



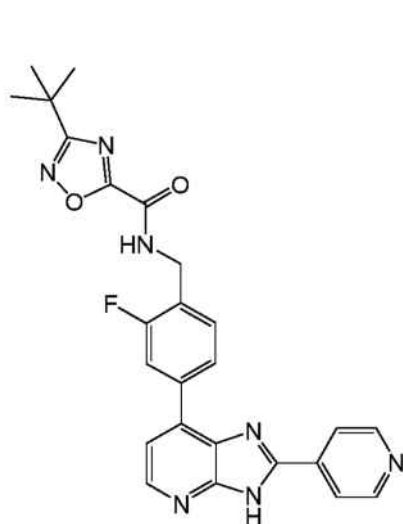
146



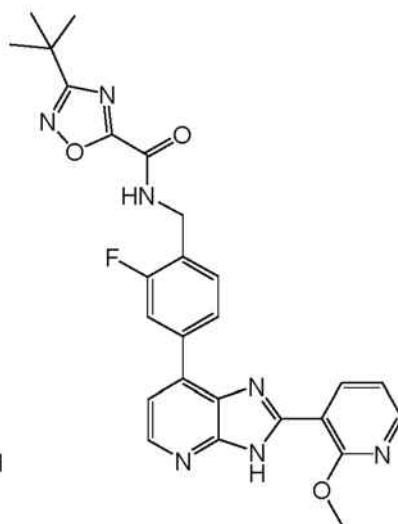
148



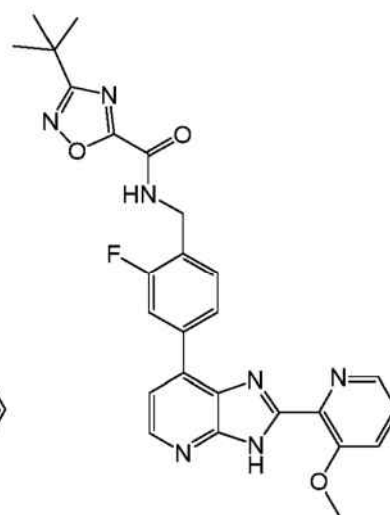
149



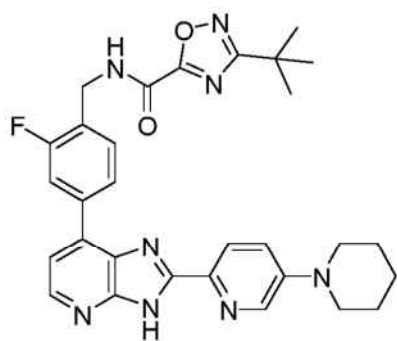
150



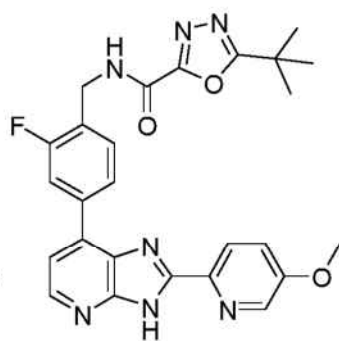
151



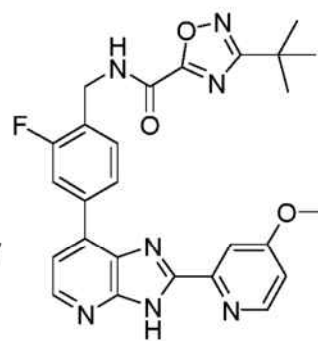
152



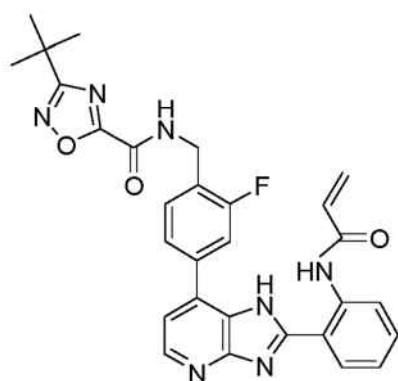
157



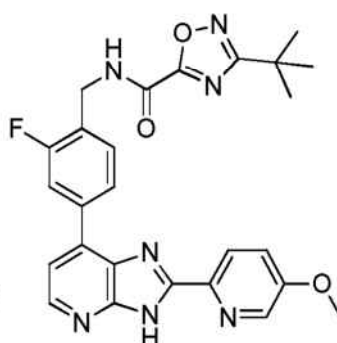
158



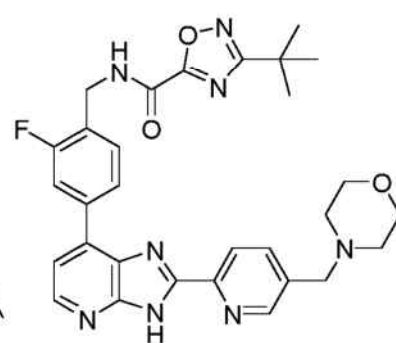
159



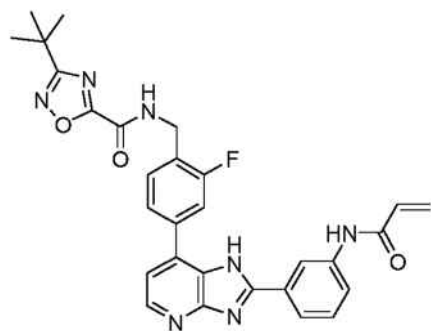
160



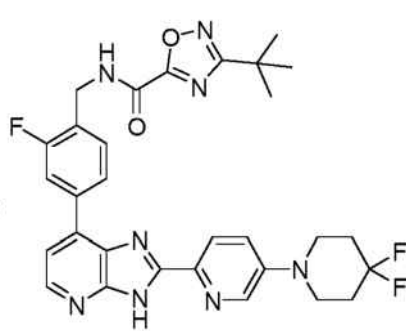
161



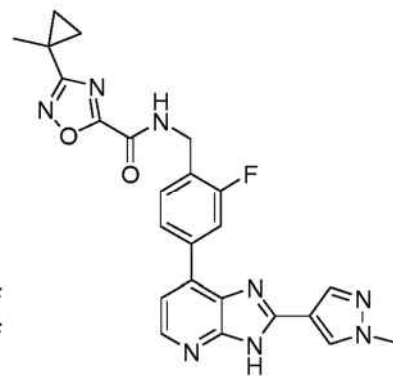
162



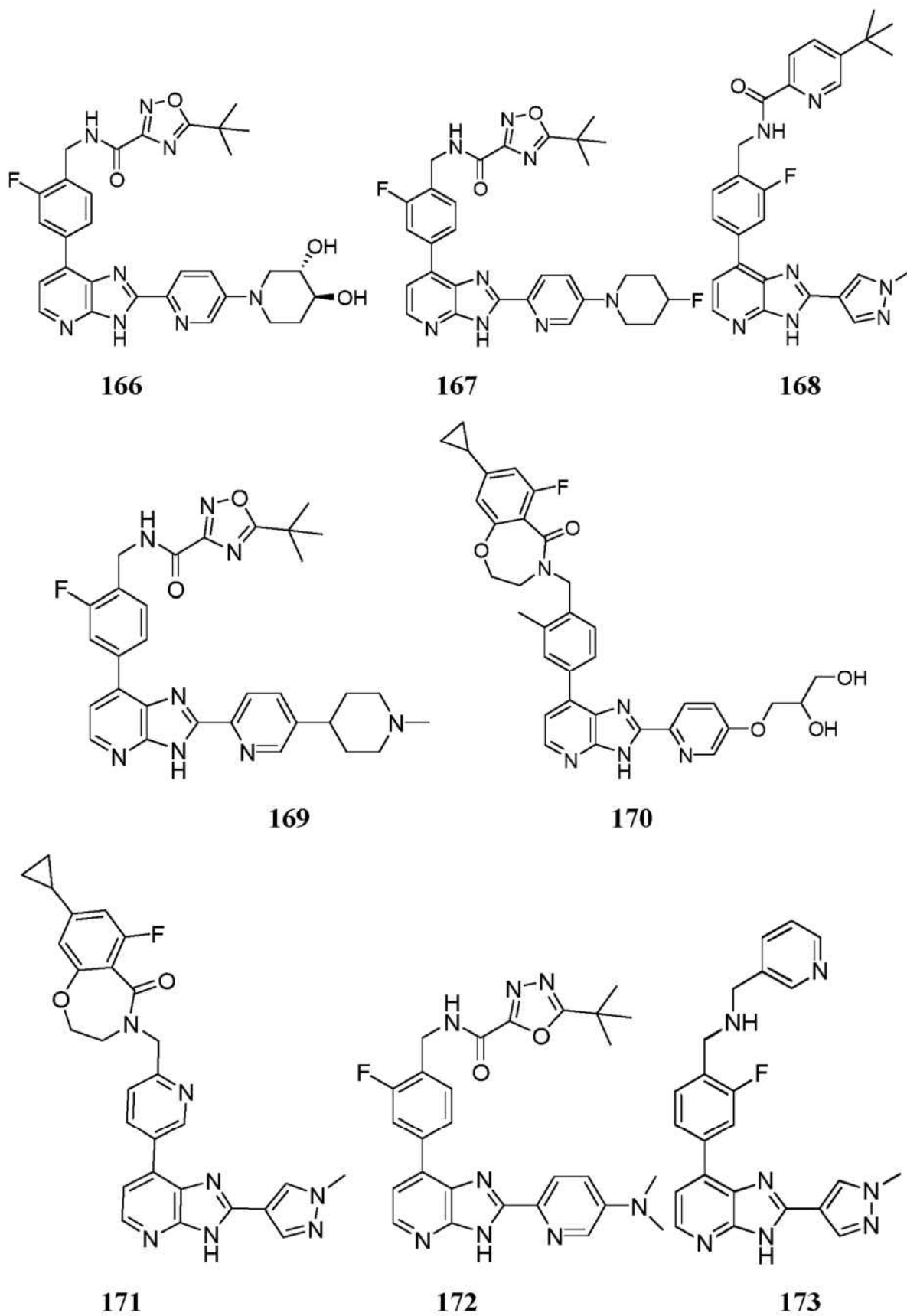
163

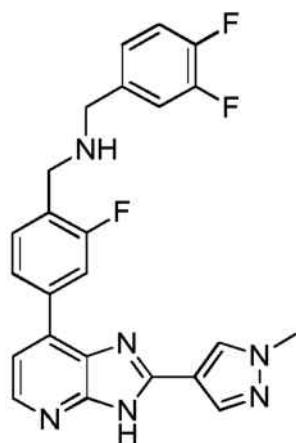


164

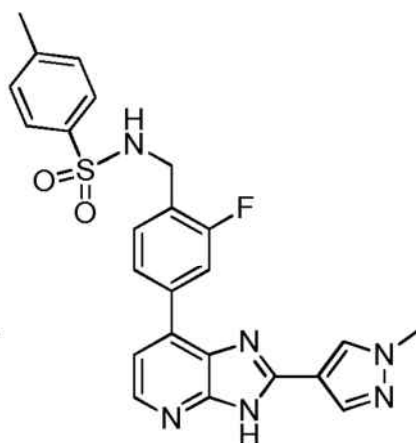


165

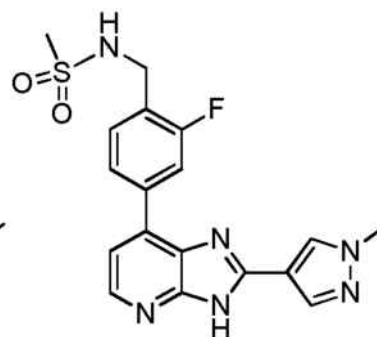




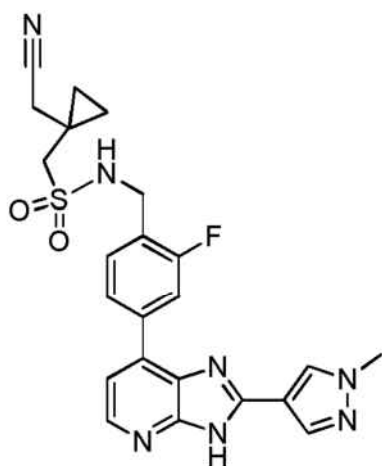
174



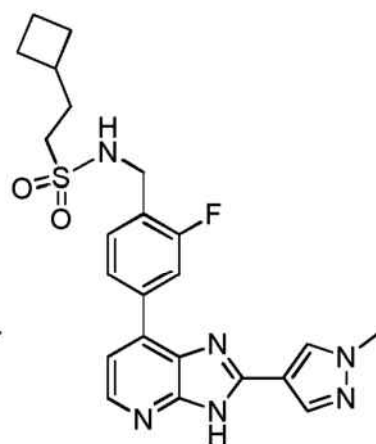
175



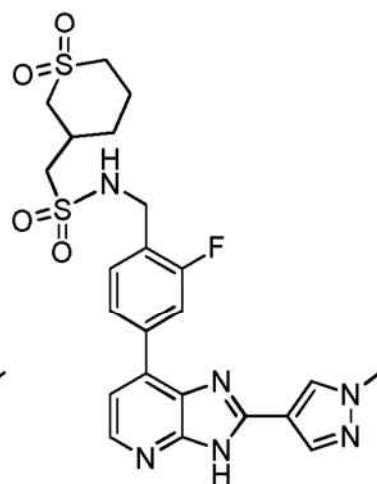
176



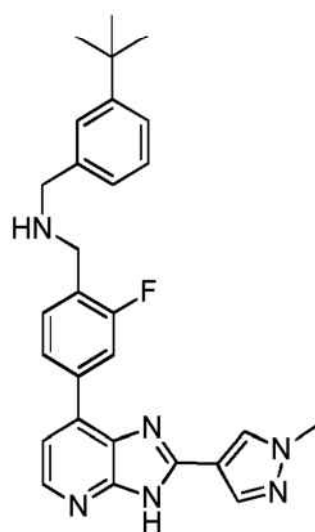
177



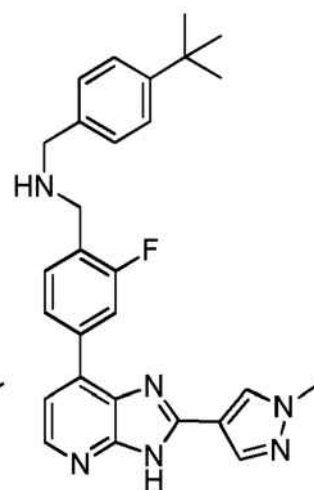
178



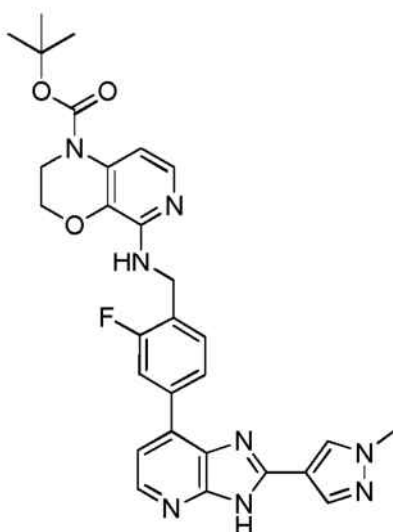
179



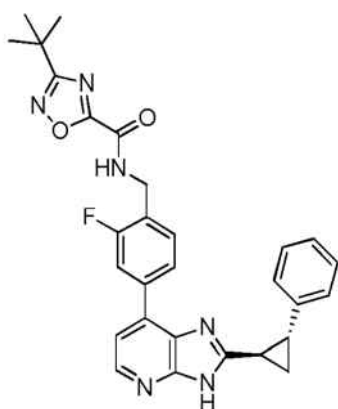
180



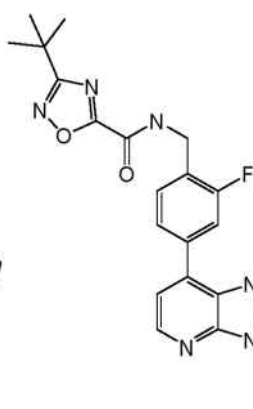
181



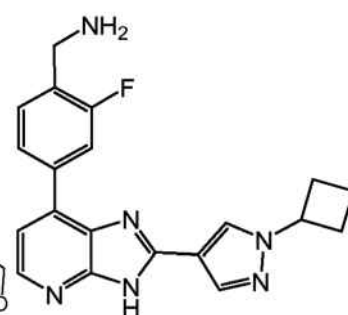
185



186



187



188

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de aquellos representados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo unido, radical, carga o contraión. Aquellos expertos en la técnica son conscientes de que estas representaciones pretenden para indicar que el heteroátomo

se une al hidrógeno (por ejemplo, ---O se entiende que es ---OH).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos a continuación.

4. Usos, Formulación y Administración

Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para inhibir mediblemente BTK, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para inhibir mediblemente BTK, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración a un paciente en necesidad de esta composición.

El término "paciente" o "sujeto", como se usa en la presente, significa un animal, de manera preferente un mamífero, y de manera mucho más preferente un humano.

- El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.
- Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, en la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea de manera directa o indirecta, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o residuo del mismo.
- Las composiciones de la presente invención se administran de manera oral, de forma parenteral, mediante inhalación por rocío, tópicamente, de manera rectal, nasalmente, de forma bucal, de manera vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial o técnicas de infusión. De manera preferente, las composiciones se administran de forma oral, intraperitonealmente o de forma intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se formulan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o solvente, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se emplean son agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se emplean de manera convencional como un solvente o medio de suspensión.
- Para este propósito, cualquier aceite no volátil blando empleado incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tal como aceite de olivo o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también contienen un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos comúnmente usados, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o aumentadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la elaboración de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables, u otras también se pueden usar para el propósito de la formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran de forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable. Las formas de dosificación oral de ejemplo son cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes de lubricación, tal como estearato de magnesio, también se adicionan típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsificación y suspensión. Si se desea, también se pueden adicionar ciertos edulcorantes, agentes saborizantes o colorantes opcionalmente.
- De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en la forma de supositorios para administración rectal. Estas se pueden preparar al mezclar el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se administran tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se usan parches tópicamente transdérmicos.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se formulan en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores de ejemplo para administración de los compuestos de estos son aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol o inhalación nasal. Estas composiciones se preparan de acuerdo a las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes de solubilización o dispersión convencionales.
- De manera mucho más preferente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimento.
- La cantidad de los compuestos de la presente invención que se combinan opcionalmente con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado, el modo particular de administración. De manera preferente, las composiciones proporcionadas se deben formular de modo que una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto se puede administrar a un paciente que recibe estas composiciones.
- También se debe entender que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, y el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que es tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.
- Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables
- En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en la inhibición de BTK, o un mutante de la misma, en un paciente o en una muestra biológica que comprende el paso de administrar al paciente o poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de acuerdo con la invención.
- En ciertas realizaciones, la invención se dirige al uso de compuestos de la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para modular o inhibir una enzima de BTK. El término "modulación" representa cualquier cambio en la transducción de señal mediada por BTK, que se basa en la acción de los compuestos inventivos específicos capaces de interactuar con la diana de BTK de tal manera que hace el reconocimiento, enlace y activación posible. Los compuestos se caracterizan por esta alta afinidad para BTK, que asegura un enlace fiable de BTK. En ciertas realizaciones, las sustancias son altamente selectivas para BTK sobre muchas otras cinasas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con la diana de BTK individual. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" – sin que sea limitado al mismo – se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, enlace o asociación particularmente covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor (inhibidor de enzima), y similares. Esta asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tal como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción de proteína/ligando (inhibidor de enzima) se caracteriza por alta afinidad, selectividad alta y mínima o aun carente de reactividad cruzada a otras moléculas diana para excluir impactos insalubres y perjudiciales al sujeto tratado.
- En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en la inhibición de una enzima BTK, bajo condiciones tal que la enzima de BTK se inhibe. En ciertas realizaciones, el sistema es un sistema celular. En otras realizaciones, el sistema es una traducción *in-vitro* que se basa en la síntesis de proteína sin células vivientes. El sistema celular se define que es cualquier sujeto con la condición de que el sujeto comprende células. Por consiguiente, el sistema celular se puede seleccionar del grupo de células individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. En ciertas realizaciones, el uso para modular una enzima BTK se realiza *in-vitro*.
- Los pacientes con mutaciones en BTK tienen un bloque profundo en el desarrollo de células B, que dan por resultado la ausencia casi completa de linfocitos B maduros en células de plasma, niveles Ig severamente reducidos y una inhibición profunda de respuesta humoral para retirar antígenos (revisado en Vihinen *et al* Frontiers in Bioscience 5:d917-928). Los ratones deficientes en BTK también tienen un número reducido de células B periféricas y niveles de suero mayormente disminuidos de IgM e IgG3. La supresión de BTK en ratones tiene un efecto profundo en la proliferación de células B inducida por anti-IgM, e inhibe respuestas inmunitarias a antígenos tipo II independientes de timo (Ellmeier *et al*, J Exp Med 192:1611-1623 (2000)). BTK también juega una función crucial en la activación de células cebadas a través del receptor IgE de alta afinidad (Fc épsilon RI). Los células cebadas murinos deficientes de BTK tienen desgranulación reducida y producción disminuida de citosinas proinflamatorias después de la reticulación de Fc épsilon RI (Kawakami *et al*. Journal of Leukocyte Biology 65:286-290).
- Los compuestos proporcionados son inhibidores de BTK y son útiles por lo tanto para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de BTK. De esta manera, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el

tratamiento de un trastorno mediado por BTK que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en la presente, el término trastornos o condiciones “mediados por BTK” como se usa en la presente significa cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la cual BTK, o un mutante de la misma, se conoce por desempeñar una función. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la severidad de una o más enfermedades en la cual BTK, o un mutante de la misma, se conoce que realiza una función. Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención de uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una enfermedad o condición seleccionada de un trastorno proliferativo o un trastorno autoinmunitario, en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad de intestino inflamatorio, artritis, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), lupus nefritis, vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide (RA), artritis psoriática, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple (MS), esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclon-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pemphigus vulgaris, pemfigoide buloso, neuromiotonia, esclerodermia o vulvodinia. En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus) o lupus nefritis. En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es RA. En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es MS.

En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es una enfermedad hiperproliferativa o enfermedades inmunológicamente mediadas que incluye rechazo de órganos o tejidos transplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA, también conocida como VIH).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, en donde la enfermedad o condición se selecciona de condiciones o enfermedades heteroinmunitarias, que incluyen, pero no se limitan a enfermedad de injerto versus hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias al polen de las plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos insectiles, pelo animal, caspa del animal, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, en donde la enfermedad o condición se selecciona de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad de pulmón intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, pneumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, colitis ulcerativa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, en donde la enfermedad o condición es cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma de célula B grande difuso, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocida como mieloma de célula de plasma), linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de célula B de zona marginal extranodal, linfoma de célula B de zona marginal nodal, linfoma de célula de manto, linfoma de célula B grande mediastinal (tímica), linfoma de célula B grande intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de seno, cáncer de próstata o cáncer de las células cebadas (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de células cebadas, sarcoma de células cebadas, mastocitosis sistémica). En una realización, el cáncer es cáncer de hueso. En otra realización, el cáncer es de otro origen primario y se metastatiza al hueso. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal o cáncer pancreático.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades o condiciones asociadas con BTK que incluye enfermedades del hueso y articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de hueso y metástasis de hueso.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, en donde la enfermedad o condición se selecciona de un trastorno tromboembólico o trastorno cardiovascular, por ejemplo, infarto al miocardio, angina pectoris, reoclusión después de la angioplastia, restenosis después de la angioplastia, reoclusión después de la derivación aortocoronaria, restenosis después de la derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un agente anti-trombótico debido a que Btk también está involucrado en la activación de plaquetas.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, que incluye eventos inflamatorios infecciosos y no infecciosos y autoinmunitarios y otras enfermedades inflamatorias. Estas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, trastornos y síndromes incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemadura solar en la piel, sinusitis, pneumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad poliglandular inmunitaria (también conocida como un síndrome poliglandular inmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad de articulación degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tal como síndrome de angustia respiratoria aguda e isquemia/lesión por reperusión) y enfermedad de Graves. En ciertas realizaciones, la diabetes es diabetes tipo I.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la severidad de una o más enfermedades y condiciones asociadas con BTK, seleccionadas de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, leucemia linfocítica crónica de célula B, leucemia linfocítica aguda, leucemia de célula vellosa, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de hueso, metástasis de hueso, osteoporosis, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I), síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, lupus y trasplante renal.

Es otro objetivo de la invención proporcionar un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades que son provocadas, mediadas y/o propagadas por actividad de BTK, en donde al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo se administra a un mamífero en necesidad de este tratamiento. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar lupus, en donde al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo se administra a un mamífero en necesidad de este tratamiento. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad efectiva como se define anteriormente. En ciertas realizaciones, el tratamiento es una administración oral.

El uso de la invención se puede realizar ya sea *in-vitro* o *in-vivo*. La susceptibilidad de una célula o tratamiento particular con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar particularmente por pruebas *in-vitro*, ya sea en el curso de la investigación o aplicación clínica. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos inhiban la actividad de BTK, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in-vitro* se puede llevar a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular.

El hospedador o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo una especie primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etcétera. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para tratamiento de enfermedad humana.

Para identificación de una ruta de transducción de señal y para detección de interacciones entre varias rutas de transducción de señal, varios científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas de modelo, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertos pasos en la cascada de transducción de señal, los compuestos que interactúan se pueden usar para modular la señal. Los compuestos de acuerdo

con la invención también se pueden usar como reactivos para probar las rutas de transducción de señal dependiente de BTK en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

5 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden administrar antes y después de un comienzo de enfermedad una vez o varias veces actuando como terapia. Los compuestos mencionados anteriormente y productos médicos del uso inventivo se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente pertinente
 10 alivia algún grado de uno o más síntomas de un trastorno o regreso a la normalidad, ya sea parcialmente o de manera completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causativos de una enfermedad o condición patológica. La monitorización se considera como una clase de tratamiento proporcionado que los compuestos se administran en distintos intervalos, por ejemplo, a fin de impulsar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de
 15 la enfermedad completamente. Ya sea se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. Los usos de la invención también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aun prevenir la iniciación de trastornos asociados con la actividad de BTK en avance o para tratar el surgimiento y síntomas continuos.

En el significado de la invención, es recomendable el tratamiento profiláctico si el sujeto posee cualquiera de las
 20 precondiciones para las condiciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, tal como una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente incurrida.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente usables del mismo, incluyendo mezclas de los
 25 mismos en todas las relaciones. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno
 30 o más compuestos de la fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y se puede usar en profilaxis, terapia, seguimiento o cuidado posterior de pacientes quienes sufren de las enfermedades, que se asocian con la actividad de BTK, de tal manera que una modificación patogénica de su condición total o de la condición de regiones particulares del organismo podrían establecer al menos temporalmente.

En varias realizaciones, el ingrediente activo se puede administrar sólo o en combinación con otros tratamientos. Un efecto
 35 sinérgico se puede lograr al usar más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de la fórmula (I) se combina con al menos otro agente como ingrediente activo, que es ya sea otro compuesto de la fórmula (I) o un compuesto de diferentes estructuras estructurales. Los ingredientes activos se pueden usar ya sea de manera simultánea o secuencialmente.

Incluidos en la presente están compuestos para su uso en el tratamiento en los cuales al menos una entidad química
 40 proporcionada en la presente se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a NSAID, inhibidores de enzima ciclooxigenasa no específica y específica de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, factor de necrosis tumoral (TNF) antagonistas, inmunosupresores y metotrexato.

Los ejemplos de los NSAID incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico,
 45 diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetina sódica, e hidroxiclороquina. Los ejemplos de los NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan a ácido
 50 acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona,
 dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona o prednisona.

En realizaciones adicionales el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio de oro o
 45 auranofina.

La invención también incluye realizaciones en las cuales el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un
 inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato dehidrogenasa, tal como leflunomida.

Otras realizaciones de la invención pertenecen a combinaciones en las cuales al menos un compuesto antiinflamatorio es
 50 un anticuerpo anti-monoclonal (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa.

Aun otras realizaciones de la invención pertenecen a combinaciones en las cuales al menos un agente activo es un
 compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor elegido de metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato-mofetilo.

Las células B y precursores de células B que expresan BTK se han implicado en la patología de malignidades de células B, que incluyen, pero no limitados a, linfoma de célula B, linfoma (que incluye linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), linfoma de célula vellosa, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.

- 5 La BTK se ha mostrado que es un inhibidor del complejo de señalización que induce muerte Fas/APO-1 (CD-95) (DISC) en células de linfoma de linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico corriente arriba que involucra BTK y/o sus substratos (Vassilev *et al.*, J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).

- 10 También se ha descubierto que los inhibidores de BTK son útiles como agentes de quimiosensibilización, y, de esta manera, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con inhibidores de BTK de quimiosensibilización incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalan y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tal como anticuerpo anti-CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

- 15 Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticáncer. Como se usa aquí, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los propósitos de tratar el cáncer.

- 20 Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratado" se refieren a invertir, aliviar, retardar el comienzo de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como es descrito en la presente. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que uno o más síntomas se han desarrollado. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en la ausencia de los síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes del comienzo de los síntomas (por ejemplo, en vista de un historial de síntomas y/o en vista de la genética u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continua después de que los síntomas se han resuelto, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

- 25 Los compuestos y composiciones, de acuerdo con la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para tratar o disminuir la severidad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la severidad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan de manera preferente forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiado para el paciente que es tratado. Será entendido, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico que atiende dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que es tratado y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

- 40 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales de manera oral, rectalmente, de forma parenteral, intracisternalmente, de manera intravaginal, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, ungüentos o gotas), de manera bucal, como un rocío oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección que es tratada. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran de manera oral o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y de manera preferente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

- 50 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida opcionalmente contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsificadores tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, olivo, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de estos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tal como agentes humectantes, agentes de emulsificación y suspensión, agentes edulcorantes, saborizante y perfumantes.

- 55 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además,

los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite no volátil blando se puede emplear que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

- 5 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o al incorporar agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

- 10 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, frecuentemente es deseable retrasar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se realiza por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrada se realiza al disolver o suspender el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilacturo-poliglicólido. Dependiendo de la relación del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto puede ser controlada. Los ejemplos de estos polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos del cuerpo.

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

- 20 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la solución tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también opcionalmente comprende agentes amortiguadores.

- 25 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina suaves y duras rellenas usando estos excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tal como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también puede ser de una composición que libera los ingredientes activos únicamente, o de manera preferencial, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina suave y dura rellenas usando estos excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 30 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas de dosificación sólida de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tal como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólida el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación también comprenden, como es práctica normal, las sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formar tabletas y otros auxiliares formadores de tabletas tal un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, las tabletas y píldoras, las formas de dosificación opcionalmente también comprenden agentes amortiguadores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan los ingredientes activos únicamente, o de manera preferencial, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 35 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, rocíos, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservadores o amortiguadores necesarios como es requerido. La formulación oftálmica, gotas para oídos y gotas para ojos también se contemplan como que están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicionada de proporcionar suministro controlado de un compuesto

al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer al disolver o dispensar el compuesto en un medio apropiado. Los aumentadores de absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar ya sea una membrana que controla la velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz o gel de polímero.

- 5 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de BTK en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende el compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir BTK, o un mutante de la misma, la actividad en una muestra biológica de una manera positiva, que comprende el paso de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende el compuesto.

Los compuestos de la invención son útiles *in-vitro* como herramientas únicas para entender la función biológica de BTK, incluyendo la evaluación de los muchos factores pensados para influenciar, y ser influenciados por, la producción de BTK y la interacción de BTK. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con BTK puesto que los presentes compuestos proporcionan información de relación de estructura-actividad importante (SAR, por sus siglas en inglés) que facilitan ese desarrollo. Los compuestos de la presente invención que enlazan a BTK se pueden usar como reactivos para detectar BTK en células vivientes, células fijas, en fluidos biológicos, en homogenados de tejido, en materiales biológicos naturales, purificados, etcétera. Por ejemplo, al marcar estos compuestos, un experto puede identificar células que expresan BTK. Además, basado en su capacidad de enlazar BTK, los compuestos de la presente invención se pueden usar en manchado *in-situ*, FACS (clasificación celular de fluorescencia activada), dodecil sulfato de sodio- electroforesis de gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), ELISA (ensayo de inmunoabsorción que enlaza enzimas), etcétera, purificación enzimática, o en células de purificación que expresan BTK dentro de las células permeabilizadas. Los compuestos de la invención también se pueden usar como reactivos de investigación comercial para varios usos de investigación y diagnóstico médico. Estos usos pueden incluir pero no se limitan a: uso como una norma de calibración para cuantificar las actividades de inhibidores de BTK candidatos en una variedad de ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en la clasificación de compuesto aleatoria, es decir, en busca de nuevas familias de ligandos de BTK, los compuestos se pueden usar para bloquear la recuperación de los compuestos de BTK actualmente reclamados; usar en la co-cristalización con enzima de BTK, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto enlazado a BTK, permitir la determinación de la estructura de enzima/compuesto por cristalografía de rayos x; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en donde BTK se activa de manera preferente o esta activación se calibra de manera conveniente contra una cantidad conocida de un inhibidor de BTK, etcétera; usar en ensayos para sondas para determinar la expresión de BTK en las células; y desarrollar ensayos para detectar compuestos que enlazan al mismo sitio como los ligandos de enlace de BTK.

Los compuestos de la invención se pueden aplicar ya sea por sí mismos y/o en combinación con mediciones físicas para diagnósticos de efectividad de tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y el uso de los compuestos para tratar condiciones medidas por BTK es un procedimiento novedoso, prometedor para un amplio espectro de terapias que provocan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en humano o animal. Las entidades químicas oralmente biodisponibles y activas nuevas de la invención mejoran la conveniencia para pacientes y el cumplimiento de los médicos.

Los compuestos de la fórmula (I), sus sales, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros o racematos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costos de elaboración y manejo conveniente. Estas características forman la base para una acción reproducible, en donde la falta de reactividad cruzada se incluye, y para una interacción fiable y segura con la estructura diana.

El término "muestra biológica", como se usa en la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas, u otros fluidos del cuerpo o extractos de los mismos.

La modulación de BTK, o un mutante de la misma, la actividad en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que se conocen para un experto en la técnica. Los ejemplos de estos propósitos incluyen, pero no están limitados a, transfusión de sangre, trasplante de órgano, almacenamiento de espécimen biológico, y ensayos biológicos.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se representa en los ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones de ejemplo, los compuestos se prepararon de acuerdo a los siguientes procedimientos generales. Será apreciado que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención (los compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 no forman parte de la invención), los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos para un experto en la técnica, se puede aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente.

Los símbolos y convenciones usadas en las siguientes descripciones y procesos, esquemas, y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, la Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry.

5 Los números de compuesto usados en los ejemplos enseguida corresponden a los números de compuesto se exponen *supra*.

ACN	Acetonitrilo
Aq.	Acuoso
BBFO	Observación de flúor de amplia banda
BCR	Receptor de célula B
Boc	terc-butiloxycarbonilo
BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
BTK	tirosina cinasa de Bruton
C	cisteína
CN	nitrilo
CV	volumen de columna
Cy	ciclohexilo
δ	cambio químico
d	deuterio o doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIEA, DIPEA	Diisopropiletilamina
DME	Dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido dimetilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DTT	Ditiotreitol
ELISA	ensayo inmunsorbente que enlaza enzima
eq.	equivalente
ES	electrorocío
Fc	fragmento cristizable
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
g	Gas
h, hr	hora
¹ H	protón
HATU	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(Dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etano-sulfónico

HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IC ₅₀	concentración inhibidora máxima media
IL-1 β	interleucina-1-beta
IR	Infrarrojo
J	constante de acoplamiento
K	kelvin
LC	cromatografía líquida
LCK	Proteína tirosina cinasa específica de linfocitos
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
LPS	lipopolisacárido
m	Multiplete o meta
M	ion molecular
Me	metilo
MHz	Megahertz
min	minuto
mL	mililitro
MS	espectrometría de masa
m/z	relación de masa a carga
N	Normalidad (equivalente por litro)
NMM	N-metil-morfolina
NMR	resonancia magnética nuclear
ODS	Octadecilsililo
p	Para
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica
PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
Pet	Petróleo
Ph	fenilo
PMA	Forbol-miristato-acetato
ppm	Partes por millón
PSI	Libras por pulgada cuadrada
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio
PyBroP	Hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio
RBF	Matraz de Fondo Redondo
rpm	Revoluciones por minuto

RT	temperatura ambiente
RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
s	singlete
S	serina
Super-Hidruro	trietilborohidruro de litio
T3P	Solución de anhídrido propilfosfónico
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
TSA	ácido toluenosulfónico
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UFLC	cromatografía líquida ultra rápida
URL	ubicador de fuente uniforme
UV	ultravioleta
V	Volumen
VT	Temperatura variable

Condiciones Generales y Métodos Analíticos

Todos los solventes usados fueron comercialmente disponibles y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se corrieron típicamente usando solventes anhidros bajo una atmósfera inerte de nitrógeno a menos de que sea observado de otro modo.

Los experimentos de RMN se registraron en un Espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBFO, o un Bruker Avance III 400 MHz. Los solventes deuterados típicamente contuvieron 0,03% a 0,05% v/v de tetrametilsilano, que se usó como la señal de referencia (conjunto a δ 0,00 para tanto ^1H como ^{13}C). Se reportan cambios químicos (δ) en ppm. Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades evidentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), o br (amplio).

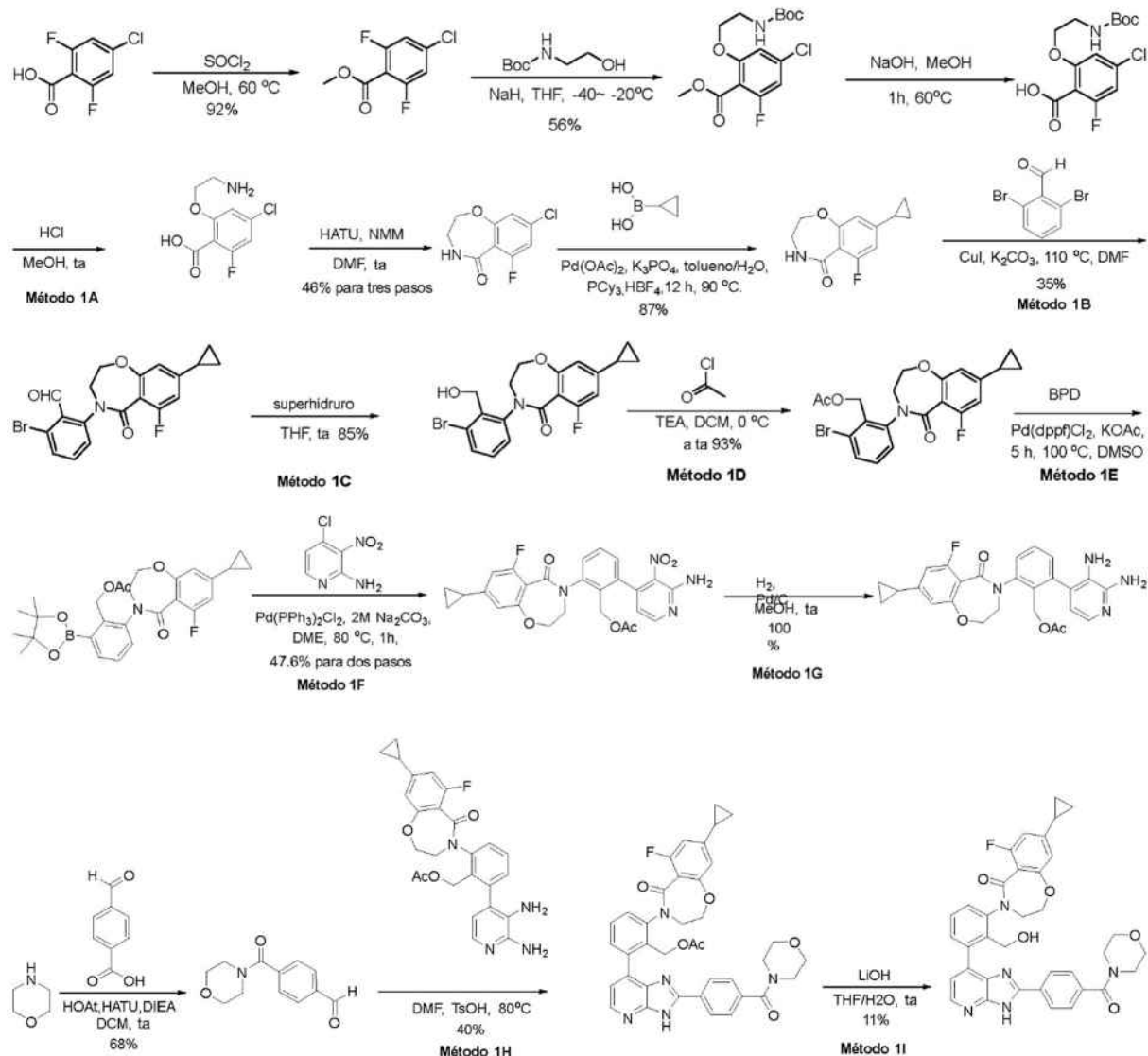
Para los ejemplos 1-4 y ejemplos 33-96, se realizaron análisis de LC-MS en una máquina SHIMADZU LC-MS que consiste de un sistema UFLC 20-AD y detector LC-MS 2020 MS. La columna usada fue un Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0X50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando a 95% A (A: TFA al 0,05% en agua) y terminando a 100% B (B: TFA al 0,05% en ACN) durante 2,2 min con un tiempo de corrida total de 3,6 min. La temperatura de la columna fue a 40°C con el gasto de flujo a 1,0 mL/min. Se escaneó el Detector de Arreglo de Diodos de 200-400 nm. El espectrómetro de masa se equipó con una fuente de ion de electropulverización (ES) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90-900 con un tiempo de escaneo de 0,6 s.

Para el ejemplo 5, se realizaron análisis de LC-MS usando un XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm , en modo positivo. Se aplicó un gradiente, usando amortiguador A (TFA al 0,1% en H_2O) y amortiguador B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) a un gasto de flujo de 2,0 mL/min. Se realizó la HPLC usando las mismas condiciones.

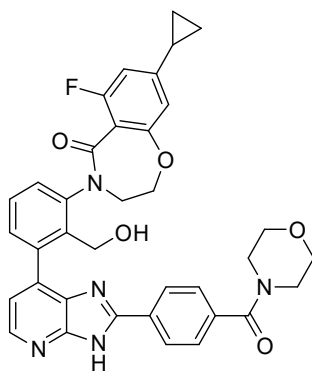
Para todos los otros ejemplos, los espectros de LC-MS se obtuvieron en espectrómetros de masa Serie 1200 Agilent de Agilent technologies, usando ya sea Ionización Química Atmosférica (APCI) o Ionización de Electropulverización (ESI). Columna: XBridge C8, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm; Solvente A: agua + TFA al 0,1%; Solvente B: CAN; Flujo: 2 ml/min; Gradiente: 0 min: 5% B, 8 min: 100% B, 8,1 min: 100% B, 8,5 min: 5% B, 10 min 5% B. Los datos de HPLC se obtuvieron usando HPLC serie 1100 Agilent de Agilent technologies usando columna XBridge (C8, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm). Fase Móvil A: agua + TFA al 0,1%; Fase Móvil B: ACN; Flujo: 2 ml/min; Gradiente: 0 min: 5% de Fase Móvil B, 8 min: 100% de Fase Móvil B, 8,1 min: 100% de Fase Móvil B, 8,5 min: 5% de Fase Móvil B, 10 min 5% de Fase Móvil B.

Las reacciones de microondas se condujeron usando el Sintetizador de Microondas de Iniciador Biotage usando protocolos normales que se conocen en la técnica.

Esquema de reacción 1:



- 5 Ejemplo comparativo 1. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (1)



4-Cloro-2,6-difluorobenzoato de metilo

- En un matraz de fondo redondo de 500-mL con barra agitadora magnética, se disolvió ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico (5,0 g, 25,97 mmol, 1,0 equiv) en cloruro de tionilo (15,45 g, 129,84 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 h a 60°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto intermedio de cloruro de ácido, que entonces se disolvió en DCM (10 mL). La solución de cloruro de ácido preparada entonces se adicionó gota a gota a metanol (100 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-cloro-2,6-difluorobenzoato de metilo (5 g, 92%) como aceite amarillo.

2-(2-[[[(terc-Butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoato de metilo

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvió N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (4,68 g, 29,04 mmol, 1,20 equiv) en tetrahidrofurano (50 mL), al cual se adicionó hidruro de sodio (1,26 g, 31,46 mmol, 60%, 1,30 equiv) en porciones a -40°C. La suspensión resultante se agitó durante 10 min y se adicionó por 4-cloro-2,6-difluorobenzoato de metilo (5,0 g, 24,2 mmol, 1,0 equiv) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40°C, entonces se calentó lentamente hasta -20°C durante un período de 1 h mientras se agita. Cuando la reacción se hizo, se extinguió por la adición de 100 mL de solución de NH₄Cl saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (5 g, 56%) como aceite amarillo. MS: m/z = 248,0 [M+H-100]⁺.

Ácido 2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoico

- En un matraz de fondo redondo de 250-mL con barra agitadora magnética, se disolvió 2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (5,00 g, 14,38 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de metanol (50 mL) y agua (30 mL) a temperatura ambiente. Entonces se adicionó lentamente hidróxido de sodio (2,88 g, 72,00 mmol, 5,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 60°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH de la solución restante se ajustó a 4 usando solución de ácido cítrico (10% p/p) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoico (4,3 g, crudo) como aceite amarillo.

Método 1A: 8-Bromo-4-cloro-7-metilquinolina-3-carboxamida

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvió ácido 2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-cloro-6-fluorobenzoico (2 g, 5,99 mmol, 1,00 equiv) en una solución de HCl en metanol (4N, 30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(2-aminoetoxi)-4-cloro-6-fluorobenzoico (1,6 g, crudo) como sólido blanco.

8-Cloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se adicionaron HATU (7,81 g, 20,55 mmol, 1,50 equiv) y NMM (3,88 g, 38,35 mmol, 2,80 equiv) a una solución de ácido 2-(2-aminoetoxi)-4-cloro-6-fluoro-benzoico (3,20 g, 13,70 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 8-cloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (2,3 g, 46% para tres etapas) como sólido blanquecino. MS: m/z = 216,0 [M+H]⁺.

8-Ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 8-cloro-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (3,4 g, 15,77 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (4,06 g, 47,31 mmol, 3,00 equiv), PCy₃.HBF₄ (2,32 g, 6,31 mmol, 0,40 equiv), Pd(OAc)₂ (708 mg, 3,15 mmol, 0,20 equiv) y K₃PO₄ (10,04 g, 47,31 mmol, 3,00 equiv) en una mezcla de tolueno y agua (10:1, 55 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 90°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (3,2 g, 87%) como sólido amarillo. MS: m/z = 222,0 [M+H]⁺.

Método 1B: 2-Bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)benzaldehído

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (3,1 g, 14,01 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dibromobenzaldehído (11,11 g, 42,10 mmol, 3,00 equiv), CuI (533,2 mg, 2,80 mmol, 0,20 equiv), carbonato de potasio (3,85 g, 27,86 mmol, 1,99 equiv) se mezclaron en N,N-dimetilformamida (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12

h a 110°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 60% de gradiente) para proporcionar 2-bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)benzaldehído (2 g, 35%) como sólido amarillo. MS: m/z = 404,0 [M+H]⁺.

Método 1C: 4-[3-Bromo-2-(hidroximetil)fenil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, a solución de 2-bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-benzaldehído (2 g, 4,95 mmol, 1,00 equiv) en tetrahydrofurano (30 mL) se adicionó trietilborohidruro de litio (1,58 g, 14,91 mmol, 3,01 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 20 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 60% de gradiente) para proporcionar 4-[3-bromo-2-(hidroximetil)fenil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (1,7 g, 85%) como sólido amarillo. MS: m/z = 406,0 [M+H]⁺.

Método 1D: Acetato de [2-bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo

En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvieron 4-[3-bromo-2-(hidroximetil)fenil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (1,7 g, 4,01 mmol, 1,00 equiv) y TEA (1,27 g, 12,54 mmol, 3,00 equiv) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó por cloruro de acetilo (986 mg, 12,56 mmol, 3,00 equiv) gota a gota. La solución resultante entonces se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar acetato de [2-bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo (1,67 g, 93%) como sólido amarillo. MS: m/z = 447,9 [M+H]⁺.

Método 1E: Acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo

En un tubo sellado de 30-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se mezclaron acetato de [2-bromo-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo (1,67 g, 3,57 mmol, 1,00 equiv), KOAc (733 mg, 7,47 mmol, 2,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,14 g, 4,49 mmol, 1,21 equiv), Pd(dppf)-Cl₂.CH₂Cl₂ (305,6 mg, 0,37 mmol, 0,10 equiv) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 6% de gradiente) para proporcionar acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo (2 g, crudo) como sólido amarillo.

Método 1F: Acetato de [2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo

En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo (2 g, 2,58 mmol, 1,00 equiv) 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (773,3 mg, 4,46 mmol, 1,72 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (283,6 mg, 0,40 mmol, 0,16 equiv) y carbonato de sodio (856,5 mg, 8,08 mmol, 3,13 equiv) en una mezcla de éter dimetilico de etilenglicol y agua (5:1, 25 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 6% de gradiente) para proporcionar acetato de [2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo (900 mg, 47,6% para dos pasos) como sólido amarillo. MS: m/z = 529,4 [M+Na]⁺.

Método 1G: Acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]metilo

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió acetato de [2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)fenil]metilo (500 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente. Entonces se adicionó carbono sobre paladio (10%, 100 mg, 0,0089 mmol, 0,1 equiv) bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se aspiró y se inundó con hidrógeno y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]metilo (470 mg, 100%) como sólido amarillo. MS: m/z = 477,1 [M+H]⁺.

4-[(Morfolin-4-il)carbonil]benzaldehído

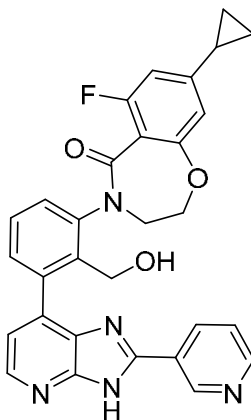
En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se mezclaron ácido 4-formilbenzoico (1,50 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (1,49 g, 10,99 mmol, 1,10 equiv) y HATU (4,56 g, 11,99 mmol, 1,20 equiv) en diclorometano (140 mL), al cual se adicionaron DIEA (3,87 g, 29,9 mmol, 3,00 equiv) y morfolina (1,09 g, 12,5 mmol, 1,25 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 3% de gradiente) para proporcionar 4-[(morfolin-4-il)carbonil]benzaldehído (1,5 g, 68%) como aceite incoloro. MS: $m/z = 477,1$ $[M+H]^+$

Método 1H: Acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]metilo:

En un frasco de 8-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]metilo (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en 5 mL de N,N-dimetilformamida, al cual se adicionaron 4-[(morfolin-4-il)carbonil]-benzaldehído (110,4 mg, 0,50 mmol, 1,20 equiv) y pTSA (93,9 mg, 0,55 mmol, 1,30 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, MeOH en agua, 10% a 50% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]metilo (120 mg, 40%) como sólido amarillo.

Método 1I8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (1)

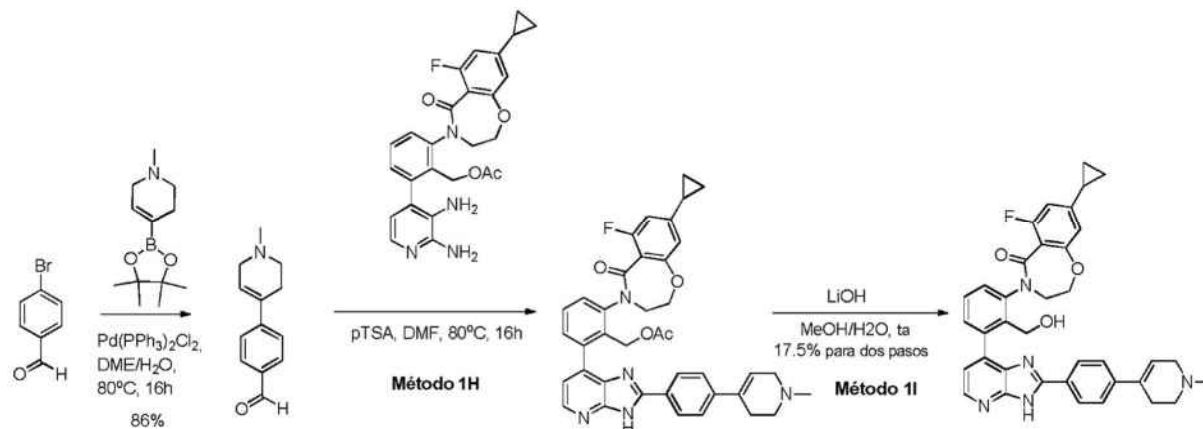
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]metilo (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de metanol y agua (3:1, 4 mL), al cual se adicionó LiOH (17,7 mg, 0,74 mmol, 4,99 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH de la solución restante se ajustó a 7 usando solución de HCl (1 M) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna, SunFire Prep C18 OBD, 19*150mm 5µm 10nm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), 43% a 50% de gradiente en 9 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (10 mg, 11%) como sólido blanco. HPLC: 99,3% de pureza. MS: $m/z = 634,2$ $[M+H]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 7,77-7,54 (m, 5H), 7,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 4,66-4,49 (m, 3H), 4,41-4,40 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 6H), 3,50-3,48 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 2H).

Ejemplo 2. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-[2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (2)

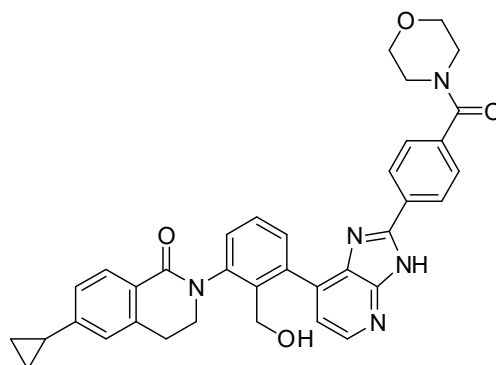
8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-[2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 4,9 mg (8%) se preparó a partir de acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]metilo, piridina-3-carbaldehído, LiOH usando el método 1H y 1I del ejemplo 1. HPLC: 98,5% de pureza. MS: $m/z = 522,1$ $[M+H]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,32 (s, 1H), 8,69-8,68 (m,

1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 4,51-4,45 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,04-1,02 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 2H).

Esquema de reacción 2



- 5 **Ejemplo 6.** 6-Ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (6)



Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo

- 10 A un frasco de reacción de 20 mL cargado con una barra agitadora se adicionó acetato de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)bencilo (500,00 mg; 1,21 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (612,95 mg; 2,41 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (124,92 mg; 0,12 mmol; 0,10 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (115,07 mg; 0,24 mmol; 0,20 eq.) y acetato de potasio (355,34 mg; 3,62 mmol; 3,00 eq.). El frasco se selló y se hizo fluir con argón. La mezcla de reacción luego se trató con dioxano (10,00 ml; 117,36 mmol; 97,24 eq.) mediante jeringa, se desgasificó con argón, y se calentó a 65°C durante la noche con agitación. En el término de la
- 15 reacción (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, luego se cargó en un cartucho de muestra KP-sil de 25g, y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea usando un sistema Biotage (columna KP-silica; fase móvil 5%-50% de EtOAc/hex 15 volúmenes de columna). Las fracciones del producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo como un sólido cerezo, marrón (729 mg, 131%). El análisis de LC-MS mostró la presencia de la materia de inicio de des-bromo como una impureza. MS: [M+H]⁺ 462.

Acetato de 2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)bencilo

- 25 A un tubo de reacción de 30 mL cargado con una barra agitadora se adicionó 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina (250,00 mg; 1,44 mmol; 1,00 eq.), acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (731,02 mg; 1,58 mmol; 1,10 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (117,63 mg; 0,14 mmol; 0,10 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción entonces se adicionó fosfato de potasio dibásico acuoso (1M; 2,88 ml; 2,88 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio acuoso (2,88 ml; 2,88 mmol; 2,00 eq.), y ACN (7,50 ml; 143,59 mmol; 99,69 eq.) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 110°C durante 2h. En el término de la reacción (como se monitoreó por
- 30 LC-MS), la reacción se extinguió por la adición de agua (10 mL), se vertió en un embudo de separación, y luego se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cargó en una muestra de 25 g y se sometió a cromatografía con

evaporación instantánea en un sistema Biotage (columna KP-NH; fase móvil 20-100% de EtOAc/hexanos; 15 volúmenes de columna). Las fracciones del producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar acetato de 2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)bencilo como un sólido amarillo (353 mg, 52%). HPLC: 97% de pureza. MS: 473 [M+H]⁺

5 Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)bencilo

Se disolvió acetato de 2-(2-amino-3-nitropiridin-4-il)-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)bencilo (350,00 mg; 0,74 mmol; 1,00 eq.) en metanol (30,00 ml; 740,59 mmol; 999,78 eq.) y se sometió a hidrogenación en un sistema de cubo H (1 mL/min, 30°C, presión de hidrógeno completa) sobre un cartucho de Pd/C al 10%. En el término de la reacción (como se monitoreó por LC-MS), la solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)bencilo como un sólido ceroso, marrón (308 mg, 94%). El producto crudo se usó en reacciones adicionales sin purificación adicional.

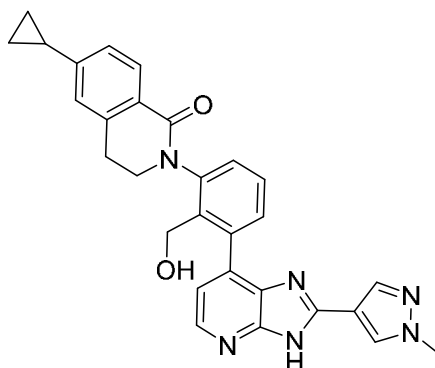
Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo

A un tubo de reacción de 10 mL cargado con una barra agitadora se adicionó una solución de acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)bencilo (75,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) y 4-(morfolina-4-carbonil)-benzaldehído (40,87 mg; 0,19 mmol; 1,10 eq.) en DMF (2,00 ml; 25,94 mmol; 153,04 eq.). A esta mezcla luego se adicionó monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (3,22 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 12 h. En el término de la reacción (como se monitoreó por LC-MS), la reacción se extinguió por la adición de agua (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió y se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; C-18 (10 µm) columna, 30x150mm), usando fase móvil A (0,1% de NH₄OH en agua) y fase móvil B ((0,1% de NH₄OH en acetonitrilo). El método usó 35% de fase móvil B durante 1min luego un gradiente de 35% a 95% de fase móvil B durante 10 min a gasto de flujo de 60 mL/min. El producto eluido con 59% de fase móvil B. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo como un sólido blanco (37 mg, 34% de rendimiento).

6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A un frasco de reacción de 10 mL cargado con una barra agitadora se adicionó acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo (37,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.), monohidrato de hidróxido de litio (120,98 mg; 2,88 mmol; 50,00 eq.), isopropanol (1,00 ml; 13,06 mmol; 226,55 eq.), THF (1,00 ml; 12,34 mmol; 214,07 eq.), y agua (0,50 ml; 27,75 mmol; 481,37 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 30°C con agitación durante 2h. En el término de la reacción (como se monitoreó por LC-MS), la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y luego se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cargó en muestra de 10g y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea usando un sistema Biotage (columna KP-Silice; fase móvil 2-20% de MeOH/DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona como un sólido blanquecino (27 mg, 78% de rendimiento). HPLC: 96% de pureza. MS: 600 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,96 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,88 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 3,06 (dt, *J* = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,00 (tt, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 1,09 – 0,97 (m, 2H), 0,77 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H).

45 Ejemplo 7. 6-ciclopropil-2-(2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (7)

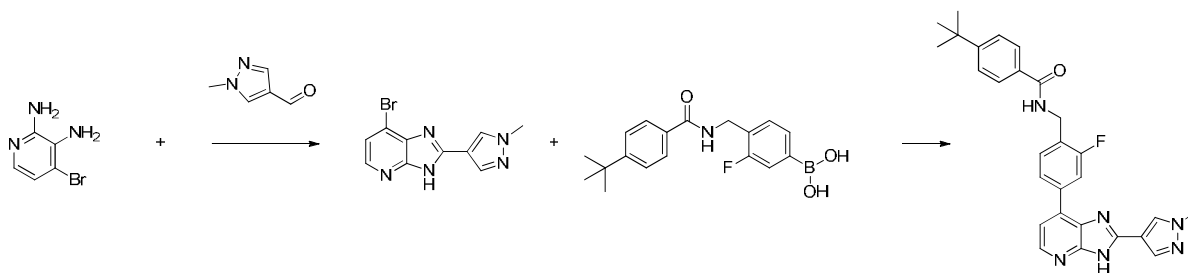
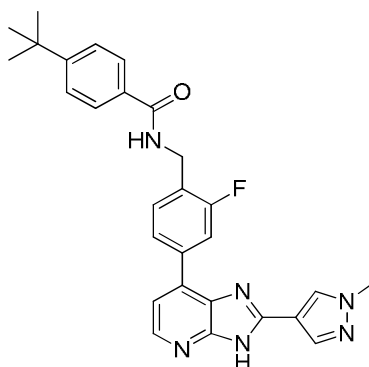


Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo

A un tubo de reacción de 10 mL cargado con una barra agitadora se adicionó una solución de acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)bencilo (75,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (18,66 µl; 0,19 mmol; 1,10 eq.) en DMF (2,00 ml; 25,94 mmol; 153,04 eq.). La mezcla de reacción luego se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (3,22 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.) y se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El resultante se disolvió en DMSO y se sometió a HPLC preparativa (Interchim system; C-18 columna (10 µm), 30x150mm; fase móvil A: 0,1% de NH₄OH en agua; fase móvil B: 0,1% de NH₄OH en acetonitrilo) usando 35% de fase móvil B durante 1min y luego un gradiente de 35% a 95% de fase móvil B durante 10min a un gasto de flujo de 60 mL/min. El producto se eluyó con 60% de fase móvil B. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo como un sólido blanquecino (30 mg, 33% de rendimiento).

6-Ciclopropil-2-(2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

A un frasco de reacción de 10 mL cargado con una barra agitadora se adicionó acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo (30,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.), monohidrato de hidróxido de litio (118,19 mg; 2,82 mmol; 50,00 eq.), isopropanol (1,00 ml; 13,06 mmol; 231,90 eq.), THF (1,00 ml; 12,34 mmol; 219,13 eq.), y agua (0,50 ml; 27,75 mmol; 492,73 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 30°C con agitación durante 2h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cargó en una muestra de 10 g y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea en un sistema Biotage (columna KP-Silice; 2-20% de eluyente MeOH/DCM). Las fracciones del producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6-ciclopropil-2-(2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como un sólido blanquecino (21 mg, 76% de rendimiento). HPLC: 94% de pureza. MS: 491 [M+H]⁺ RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,29 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 5H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,05 (dt, *J* = 16,1, 5,1 Hz, 1H), 1,99 (ddd, *J* = 13,4, 8,6, 4,9 Hz, 1H), 1,02 (dt, *J* = 9,1, 3,1 Hz, 2H), 0,77 (td, *J* = 5,9, 3,9 Hz, 2H).

Esquema de reacción 4Ejemplo 8. 4-terc-Butil-N-(2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-benzil)-benzamida (8)7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

A un tubo de reacción de 10 mL cargado con una barra agitadora se adicionó una solución de 2,3-diamino-4-bromopiridina (75,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (41,93 µl; 0,42 mmol; 1,05 eq.) en DMF (2,00 ml;

25,94 mmol; 65,03 eq.). La mezcla de reacción luego se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (7,59 mg; 0,04 mmol; 0,10 eq.) y se calentó a 85°C durante 12 h. En el término de la reacción, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se cargó en una muestra KP-NH de 10 g y se purificó en un sistema Biotage por cromatografía con evaporación instantánea (columna KP-NH; 2-10% de MeOH/CH₂Cl₂ durante 15 volúmenes de columna). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido beige (68% de rendimiento). HPLC: 99% de pureza. MS: 279 [M+H]⁺

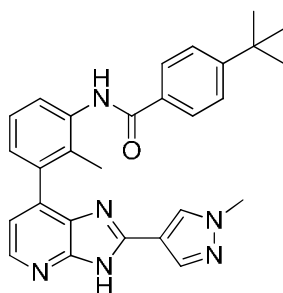
Ácido 4-[[[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]-borónico

A un frasco de reacción de 20 mL se adicionó ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, hcl (500,00 mg; 2,43 mmol; 1,00 eq.) y bicarbonato de sodio (511,18 mg; 6,09 mmol; 2,50 eq.). La mezcla se suspendió en agua (0,80 ml; 44,41 mmol; 18,24 eq.) y THF (8,00 ml; 98,74 mmol; 40,57 eq.) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción luego se trató con cloruro de 4-*tert*-butil-benzoilo (0,49 ml; 2,68 mmol; 1,10 eq.) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. En el término de la reacción (como se monitoreó por LC-MS), la mezcla se concentró bajo presión reducida, se cargó en una muestra Biotage de 50 g, y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea en una cromatografía en columna Biotage (50 g columna, se eluyó con 20-70% de EtOAc/Hexanos). Las fracciones del producto se recolectaron, se concentraron, y se secaron para proporcionar ácido 4-[[[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico como un sólido blanco (650 mg, 81% de rendimiento). HPLC: 99% de pureza. MS: 330 [M+H]⁺

4-*tert*-Butil-N-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-benzamida (8)

A un tubo de reacción de 5 mL cargado con una barra agitadora se adicionó 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (35,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.), ácido 4-[[[(4-*tert*-butilbenzoil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico (53,85 mg; 0,16 mmol; 1,30 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (ii) (10,28 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionó solución de fosfato de potasio dibásico (0,25 ml; 1M; 2,00 eq.), solución de acetato de sodio (0,25 ml; 0,25 mmol; 2,00 eq.), y ACN (1,50 ml; 28,72 mmol; 228,20 eq.) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 110°C durante 2h. En el término de la reacción (monitoreado por LC-MS), la mezcla se cargó en la muestra KP-Sil de 25g y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea para proporcionar 4-*tert*-butil-N-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-benzamida como un sólido marrón (44 mg, 72% de rendimiento). HPLC: 99% de pureza. MS: 483 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 9,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 4,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

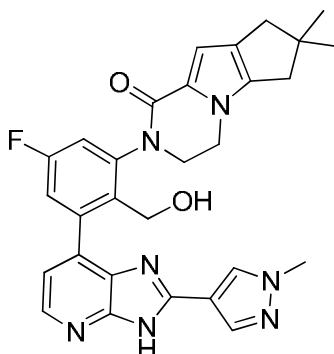
Ejemplo 9. 4-*tert*-Butil-N-[2-metil-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]-benzamida (9)



4-*tert*-Butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida

A un frasco de reacción de 20 mL se adicionó 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (300,00 mg; 1,29 mmol; 1,00 eq.) y bicarbonato de sodio (162,16 mg; 1,93 mmol; 1,50 eq.). La mezcla se suspendió en agua (0,50 ml; 27,75 mmol; 21,57 eq.) y THF (5,00 ml; 61,71 mmol; 47,96 eq.), y luego se enfrió a 0°C. La mezcla luego se trató con cloruro de 4-*tert*-butil-benzoilo (0,28 ml; 1,54 mmol; 1,20 eq.) La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras agitación durante la noche. En el término de la reacción (como se monitoreó por LC-MS), el producto crudo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea en un sistema Biotage ((25 g columna, usando 10-60% de EtOAc/Hexanos). Las fracciones del producto se recolectaron y concentraron para proporcionar 4-*tert*-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida como un sólido blanco (300 mg, 59% de rendimiento). HPLC: 99% de pureza. MS: 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 10. 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (10)



7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

5 A una solución de 4-cloropiridina-2,3-diamina (1,80 g, 12,5 mmol) en DMF (20 mL) se adicionó TPSA (410 mg, 2,38 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,38 g, 12,5 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 10 hrs. Después de que se mostró la LC-MS la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1,58 g, 53,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

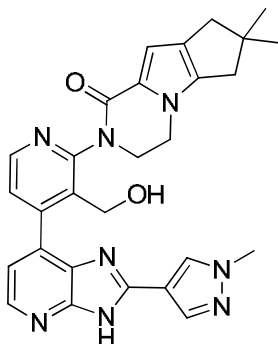
10 Acetato de 2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-fluoro-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo

15 La mezcla de acetato de 2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (600 mg, 1,21 mmol), 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (282 mg, 1,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (106 mg, 120 μmol), NaOAc (297 mg, 3,63 mmol) y K₃PO₄ (768 mg, 3,63 mmol) en ACN (10 mL) y H₂O (5 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110°C durante 3 hrs bajo atmósfera de N₂. Después de que se mostró la LC-MS la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar acetato de 2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-fluoro-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo (300 mg, 43,6% de rendimiento) que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

20 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona

25 A una solución de acetato de 2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-fluoro-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencilo (300 mg, 528 μmol) en THF (10 mL) se adicionó una solución de NaOH (21,1 mg, 528 μmol) en H₂O (3 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de que se mostró la LC-MS la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (36 mg, 12,9% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,01-4,27 (m, 6H), 3,92 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

30 Ejemplo 11. 2-(3-(Hidroximetil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piridin-2-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (11)



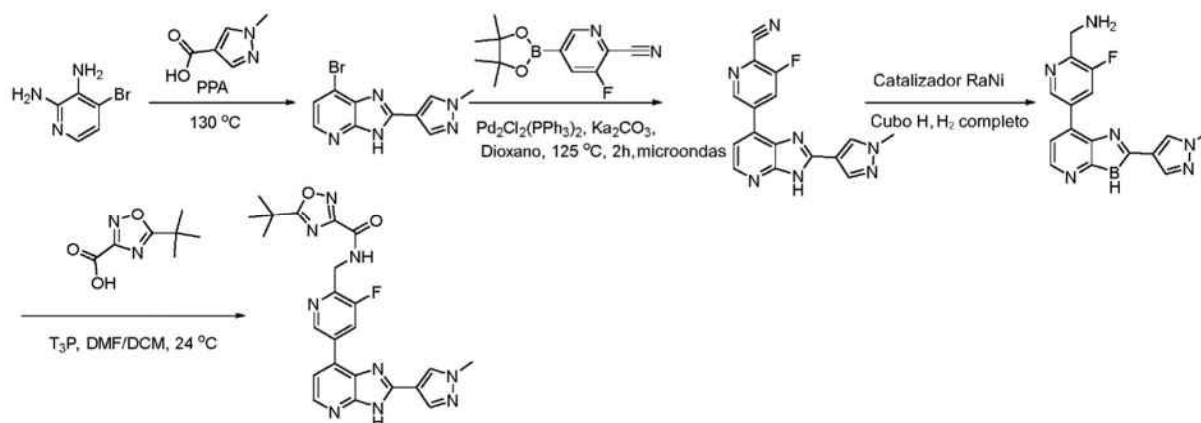
Acetato de (2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-piridin-3-il)metilo

Una mezcla de acetato de (2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)metilo (900,0 mg, 1,88 mmol, 1,00 eq), 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (438 mg, 1,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,10 g, 1,88 mmol), NaOAc (308 mg, 3,75 mmol) y K₃PO₄ (796 mg, 3,75 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110°C durante 2,5 hrs bajo atmósfera de N₂. Después de que se mostró la LC-MS la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtró y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar acetato de (2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piridin-3-il)-metilo (900 mg, 86,9% de rendimiento) como un sólido rojo que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

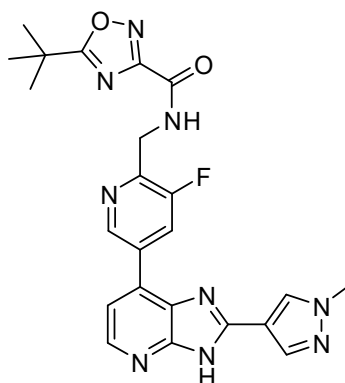
2-(3-(Hidroximetil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piridin-2-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona

A una solución de acetato de (2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piridin-3-il)metilo (900 mg, 1,63 mmol) en THF (10 mL) se adicionó una solución de NaOH (65,2 mg, 1,63 mmol) en H₂O (3 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 hrs. Después de que se mostró la LC-MS la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar 2-(3-(hidroximetil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piridin-2-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (37,0 mg, 4,46% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,15-4,38 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 4H), 2,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Esquema de reacción 5:



Ejemplo 12. {3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazole-3-carboxílico (12)



Método C:

7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 2,3-diamino-4-bromopiridina (1000,00 mg; 5,32 mmol; 1,00 eq.), ácido 1-metil-1h-pirazol-4-carboxílico (737,80 mg; 5,85 mmol; 1,10 eq.) y ácido polifosfórico (20,00 g) se calentó a 130°C durante la noche. El análisis LC-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en agua/hielo (25 ml) y el pH se ajustó con cloruro

de amonio (1000,00 mg; 18,69 mmol; 3,52 eq.) seguido por NaOH (11000,00 mg; 200,02 mmol; 37,61 eq.) (Pelotillas, adición en porciones, reacción exotérmica) a pH=7 cuando el producto se precipitó. La suspensión se enfrió a 5°C en hielo durante 30 min luego se filtró a través de una unidad de filtro de plástico. El precipitado se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto deseado de 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1293,00 mg; 4,65 mmol) como un sólido amorfo beige. MS: $m/z = 278,1$ $[M+H]^+$.

Método D: 3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridina-2-carbonitrilo

En un frasco de microondas que contiene 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (256,44 mg; 1,03 mmol; 1,15 eq.), 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250,00 mg; 0,90 mmol; 1,00 eq.), [1,1'-complejo de bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (ii), con diclorometano (36,71 mg; 0,04 mmol; 0,05 eq.) y carbonato de dipotasio (496,95 mg; 3,60 mmol; 4,00 eq.) se adicionó dioxano (10,00 ml; 117,36 mmol; 130,56 eq.) y agua (0,75 ml; 41,63 mmol; 46,31 eq.). La solución se evacuó y se rellenó nuevamente con nitrógeno dos veces luego se agitó a 125°C durante 2 horas en el reactor de microondas (Biotage). El análisis de LC-MS-5 indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó por cromatografía de fase invertida de presión media en el instrumento ARMEN-1 (amortiguador básico) para proporcionar el producto deseado de 3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridina-2-carbonitrilo como un sólido amorfo beige. MS: $m/z = 320,2$ $[M+H]^+$.

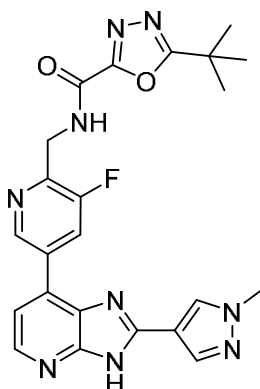
C-{3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina, C-{3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina

Se disolvió 3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridina-2-carbonitrilo (287,02 mg; 0,90 mmol; 1,00 eq.) en metanol (100 ml) y se pasó a través de un cartucho de catalizador de RaNi en el cubo H de ThalesNano (hidrógeno completo, temperatura: 35°C; flujo: 1 ml/min) para proporcionar el producto deseado de C-{3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina (90,00 mg; 0,28 mmol) que se usó como este en el siguiente paso sintético. MS: $m/z = 324,3$ $[M+H]^+$.

Método E: {3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

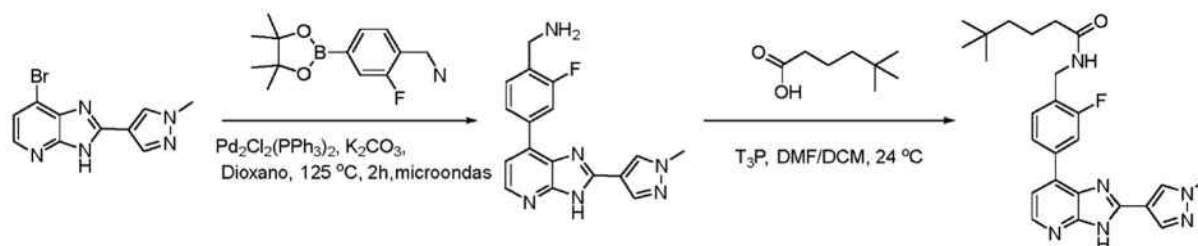
En un frasco de centelleo que contiene C-{3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina (20,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (13,16 mg; 0,08 mmol; 1,25 eq.), DIPEA (0,03 ml; 0,19 mmol; 3,00 eq.), DCM (10,00 ml) y DMF (1,00 ml) se adicionó 2,4,6-2,4,6-trióxido de tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfano (0,05 ml; 0,08 mmol; 1,25 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis de LC-MS-5 indicó que la reacción se completó. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol/agua. La purificación por cromatografía de fase invertida de presión media en el instrumento ARMEN-1 (amortiguador básico; Interchim 15 um tamaño de partícula 55 g de columna de plástico de fase invertida de C18; flujo: 30 ml/min; gradiente: 20-80% de agua/acetonitrilo en 20 min) proporcionó el producto deseado de {3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (3,10 mg; 0,01 mmol) como un sólido amorfo blanco. MS: $m/z = 476,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13. {3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (13)

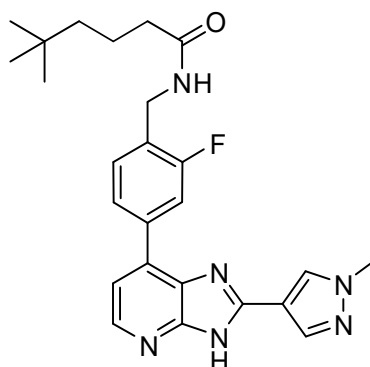


Se preparó {3-fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (2,50 mg; 0,01 mmol) a partir de C-{3-Fluoro-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-metilamina (20,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) y ácido 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (10,53 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 91,5% de pureza. MS: $m/z = 476,2$ $[M+H]^+$.

Esquema de reacción 6:



Ejemplo 14. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5,5-dimetil-hexanoico (14)



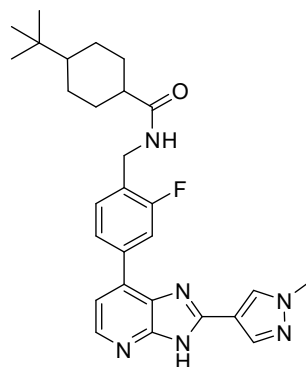
5 **2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina**

En un frasco de microondas que contiene ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, sal de HCl (221,59 mg; 1,08 mmol; 1,20 eq.), 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250,00 mg; 0,90 mmol; 1,00 eq.), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii), con diclorometano (36,71 mg; 0,04 mmol; 0,05 eq.) y carbonato de dipotasio (496,95 mg; 3,60 mmol; 4,00 eq.) se adicionó dioxano (7,00 ml; 117,36 mmol; 130,55 eq.) y agua (0,75 ml; 41,63 mmol; 46,31 eq.). La solución se evacuó y se rellenó nuevamente con nitrógeno dos veces luego se agitó a 125 °C durante 2 h en un reactor de microondas (Biotage). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase invertida de presión media para proporcionar el producto deseado de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (256,00 mg; 0,79 mmol) como un sólido marrón oscuro. HPLC: 95,0% de pureza. MS: $m/z = 323,2$ $[M+H]^+$

2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5,5-dimetil-hexanoico

15 Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5,5-dimetil-hexanoico (27,70 mg; 0,06 mmol) a partir de 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 5,5-dimetil-hexanoico (12,30 mg; 0,09 mmol; 1,10 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 449,4$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,33 – 8,00 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 4,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 – 1,41 (m, 2H), 1,26 – 1,07 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).

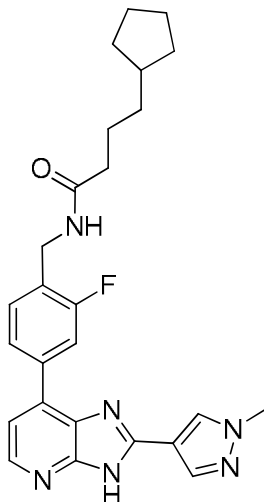
Ejemplo 15. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 4-terc-butil-ciclohexanecarboxílico (15)



25 Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida (15,60 mg; 0,03 mmol, 41,2% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,00 mg; 0,08

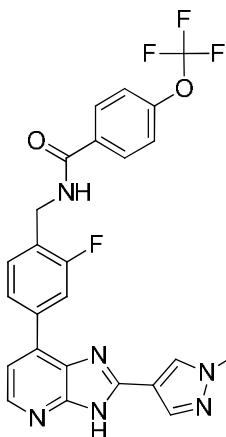
mmol; 1,00 eq.) y ácido 4-terc-butilciclohexanocarboxílico (17,86 mg; 0,10 mmol; 1,25 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 489,5$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,37 – 8,06 (m, 4H), 7,70 – 7,30 (m, 3H), 4,39 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Hz, 2H), 3,96 (s, 4H), 2,27 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,70 (m, 4H), 1,59 – 1,21 (m, 3H), 1,10 – 0,90 (m, 4H), 0,90 – 0,74 (m, 11H).

5 Ejemplo 16. 4-Ciclopentil-N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-butiramida (16)



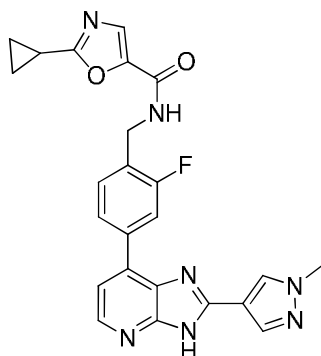
10 Se preparó 4-ciclopentil-N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-butiramida (26,00 mg; 0,06 mmol, 72,8% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 4-ciclopentil-butírico (13,3 mg; 0,09 mmol; 1,1 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 461,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 17,3, 8,1$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,65 – 7,33 (m, 2H), 4,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,86 – 1,64 (m, 3H), 1,64 – 1,34 (m, 5H), 1,34 – 1,15 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 17. N-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-4-trifluorometoxi-benzamida (17)

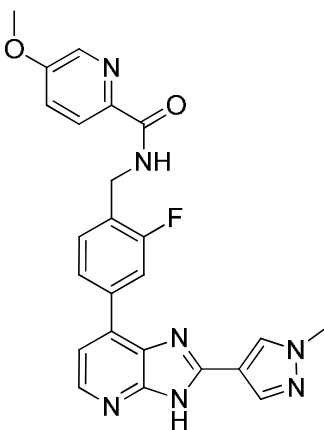


15

20 Se preparó N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-4-trifluoro-metoxi-benzamida (21,5 mg, 0,05 nmol, 81,1% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (20,9 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 511,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 0H), 9,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 – 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,13 – 7,99 (m, 2H), 7,71 – 7,37 (m, 4H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 18. N-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-4-trifluorometoxi-benzamida (18)

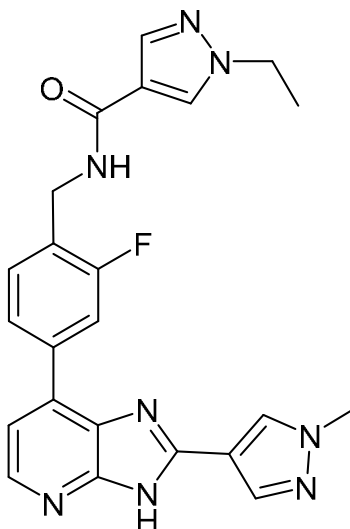
Se preparó N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-4-trifluoro-metoxi-benzamida (21,0 mg, 0,05 mmol, 59,2% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 2-ciclopropil-oxazol-5-carboxílico (14,3 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 98,0% de pureza. MS: $m/z = 458,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,21 – 8,09 (m, 2H), 8,09 – 7,98 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,25 – 2,02 (m, 1H), 1,07 (ddt, $J = 13,6, 7,2, 2,4$ Hz, 4H).

Ejemplo 19. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico (19)

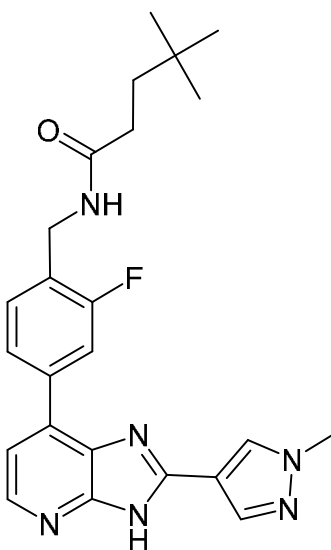
10

Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-metoxi-piridina-2-carboxílico (15,1 mg, 0,03 mmol, 56,0% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (19,0 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) y ácido 5-metoxipiridina-2-carboxílico (10,8 mg; 0,07 mmol; 1,2 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 458,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,18 – 7,94 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

15

Ejemplo 20. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (20)

Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (21,6 mg, 0,05 mmol, 62,7% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,0 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (11,9 mg; 0,09 mmol; 1,1 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 98,0% de pureza. MS: $m/z = 445,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 – 8,19 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,64 – 7,37 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

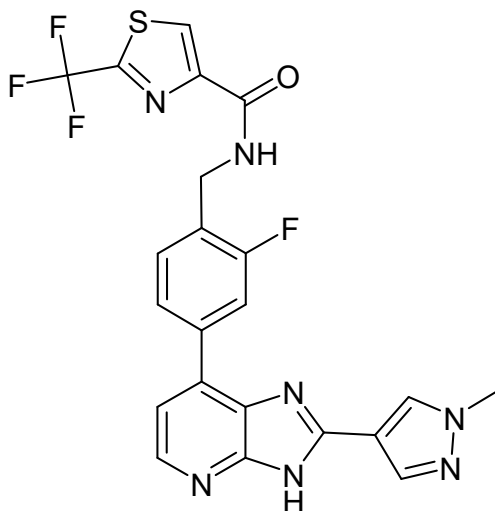
Ejemplo 21. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 4,4-dimetilpentanoico (21)

10

15

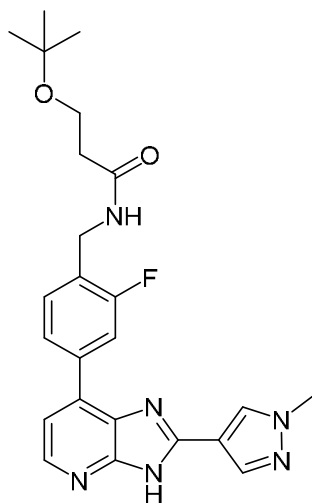
Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 4,4-dimetilpentanoico (25,8 mg, 0,06 mmol, 76,6% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,0 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 4,4-dimetilpentanoico (11,1 mg; 0,09 mmol; 1,1 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 435,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,34 – 8,21 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,70 – 7,29 (m, 2H), 4,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,26 – 2,03 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 22. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico (22)

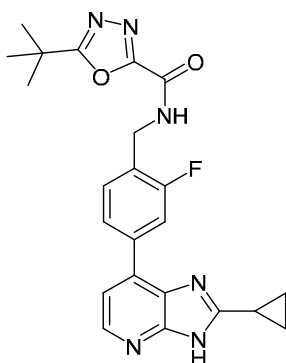


Se preparó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico (11,5 mg, 0,02 mmol, 29,6% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,0 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (18,4 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 435,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 17,1, 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 23. 3-terc-Butoxi-N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-propionamida (23)



Se preparó 3-terc-butoxi-N-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-propionamida (21,2 mg, 0,05 mmol, 60,7% de rendimiento) a partir de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (25,0 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y ácido 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (18,4 mg; 0,09 mmol; 1,2 eq.) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 451,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,16 (s, 9H).

Ejemplo 24. 4-(2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (24)7-Cloro-2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

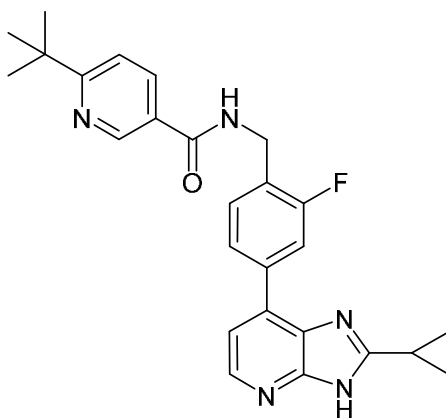
Se obtuvo 7-cloro-2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (255,0 mg, 1,32 mmol, 63,0% de rendimiento) a partir de 4-Cloro-piridina-2,3-diamina (300,0 mg, 2,1 mmol, 1 eq) y ácido ciclopropanocarboxílico (269,83 mg, 3,13 mmol, 1,5 eq) usando el método C del ejemplo 12. HPLC: 94,0% de pureza. MS: $m/z = 194,1$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,12 (s, 1H, exch.), 8,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,16 (tt, $J = 7,7, 5,3$ Hz, 1H), 1,13 (dtd, $J = 7,5, 4,2, 2,0$ Hz, 4H).

4-(2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina

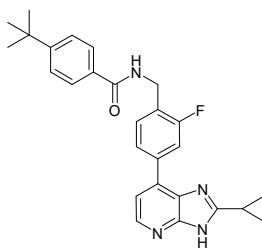
Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina (168,4 mg, 0,6 mmol, 66,0% de rendimiento) a partir de 7-cloro-2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (175,0 mg, 0,9 mmol, 1 eq) y ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, sal de HCl (222,8 mg, 1,1 mmol, 1,2 eq) usando el método D del ejemplo 12. HPLC: 91,0% de pureza. MS: $m/z = 283,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 – 7,87 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,28 – 2,09 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H).

4-(2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

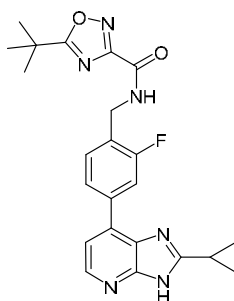
Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (17,5 mg, 0,04 mmol, 45,4% de rendimiento) a partir de 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina (25,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y ácido 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (18,1 mg, 0,1 mmol, 1,2 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 92,0% de pureza. MS: $m/z = 435,4$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,50 – 8,15 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 – 7,40 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,19 (td, $J = 9,0, 7,8, 4,5$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (m, 4H).

Ejemplo 25. 6-terc-Butil-N-[4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencil]-nicotinamida (25)

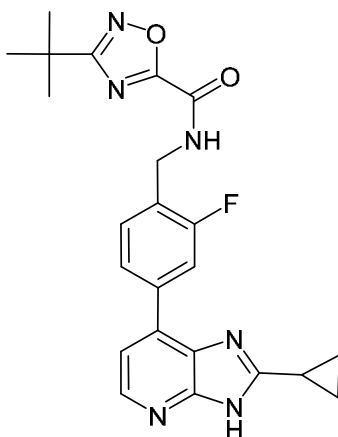
Se obtuvo 6-terc-butil-N-[4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencil]-nicotinamida (23,4 mg, 0,05 mmol, 49,7% de rendimiento) usando 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencil-amina (30 mg, 0,1 mmol, 1 eq) y ácido 6-terc-butilnicotínico (23,8 mg, 0,13 mmol, 1,25 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 95,5% de pureza. MS: $m/z = 444,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 9,01 (dd, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,36 – 7,92 (m, 4H), 7,66 – 7,31 (m, 3H), 4,61 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,19 (tt, $J = 7,6, 6,1$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,18 – 1,03 (m, 4H).

Ejemplo 26. 4-terc-Butil-N-[4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencil]-benzamida (26)

Se obtuvo 4-terc-butil-N-[4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencil]-benzamida usando 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina (20 mg, 0,07 mmol, 1 eq) y cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (17,42 mg, 0,09 mmol, 1,25 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 93,7% de pureza. MS: $m/z = 443,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,36 – 8,16 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,68 – 7,35 (m, 3H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,19 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,17 – 1,02 (m, 4H).

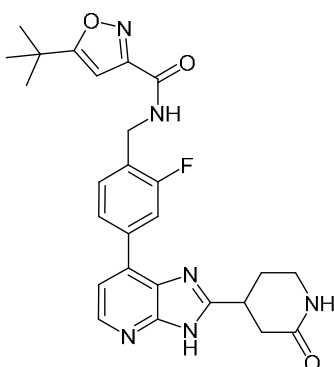
Ejemplo 27. 4-(2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (27)

Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico usando 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina (25,0 mg, 0,09 mmol, 1 eq) y ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (18,84 mg, 0,11 mmol, 1,25 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 95,4% de pureza. MS: $m/z = 435,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28. 4-(2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (28)

Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (13,0 mg, 0,03 mmol, 33,8% de rendimiento) usando 4-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluoro-bencilamina (25,0 mg, 0,09 mmol, 1 eq) y ácido 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (18,1 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 96,0% de pureza. MS: $m/z = 435,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,38 – 7,91 (m, 2H), 7,80 – 7,24 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (m, 4H).

Ejemplo 29. 2-Fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico (29)



4-(7-Cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-2-ona

Se obtuvo 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-2-ona (519 mg, 2,1 mmol, 99,1% de rendimiento) a partir de 4-cloro-piridina-2,3-diamina (300,0 mg, 2,1 mmol, 1 eq) y ácido 2-oxopiperidina-4-carboxílico (358,9 mg, 2,5 mmol, 1,2 eq) usando el método C del ejemplo 12. HPLC: 94,0% de pureza. MS: $m/z = 251,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,63 – 3,04 (m, 3H), 2,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,09 – 1,82 (m, 1H).

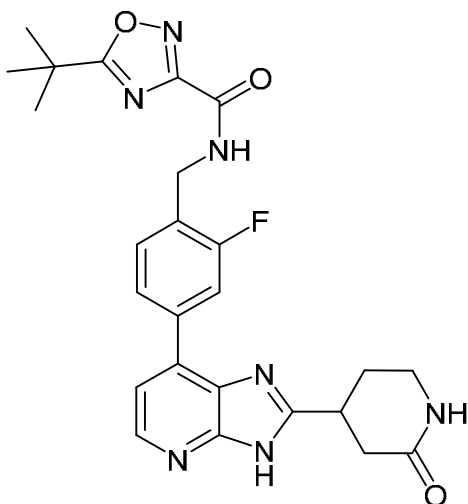
4-[7-(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piperidin-2-ona

Se obtuvo 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piperidin-2-ona (128,2 mg, 0,38 mmol, 54,1% de rendimiento) a partir de 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-2-ona (175,0 mg, 0,7 mmol, 1 eq) y ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, sal de HCl (172,1 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) usando el método D del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 340,1$ $[M+H]^+$.

2-Fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico

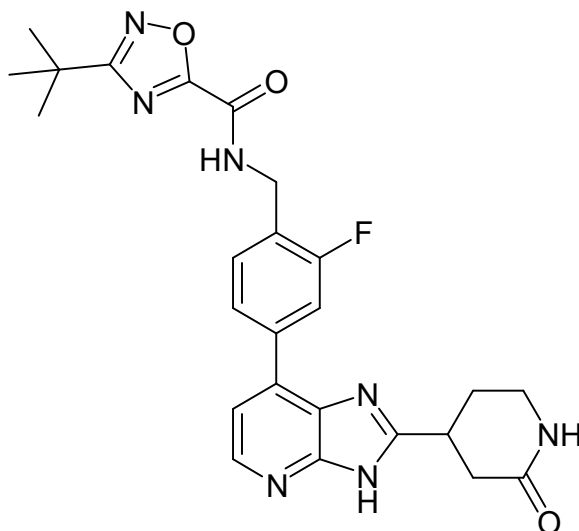
Se obtuvo 2-fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico (23,0 mg, 0,05 mmol, 53,0% de rendimiento) usando 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piperidin-2-ona (30,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y ácido 5-terc-butilisoxazol-3-carboxílico (15,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 491,5$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30. 2-Fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (30)



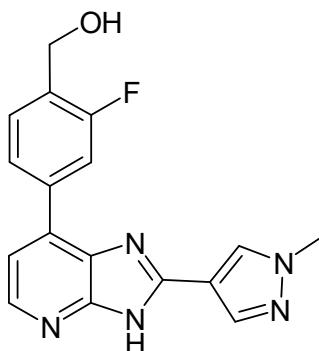
Se obtuvo 2-fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (7,0 mg, 0,01 mmol, 16,1% de rendimiento) usando 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piperidin-2-ona (30,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) y ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (13,5 mg, 0,08 mmol, 0,9 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 99,0% de pureza. MS: $m/z = 492,5$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 – 7,91 (m, 3H), 7,79 – 7,40 (m, 3H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,33 (m, 3H), 2,72 – 2,55 (m, 1H), 2,32 – 1,87 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 31. 2-Fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (31)



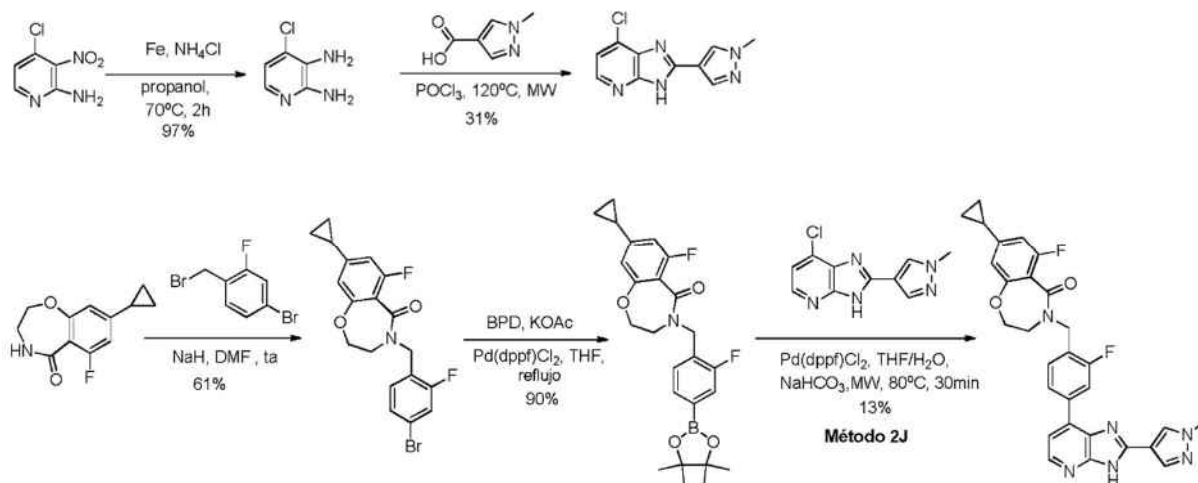
Se obtuvo 2-fluoro-4-[2-(2-oxo-piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (15,0 mg, 0,03 mmol, 25,5% de rendimiento) usando 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piperidin-2-ona (30,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) y ácido [4-[[3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil]amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico (38,4 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) usando el método E del ejemplo 12. HPLC: 95,0% de pureza. MS: $m/z = 492,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32. {2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-metanol (32)

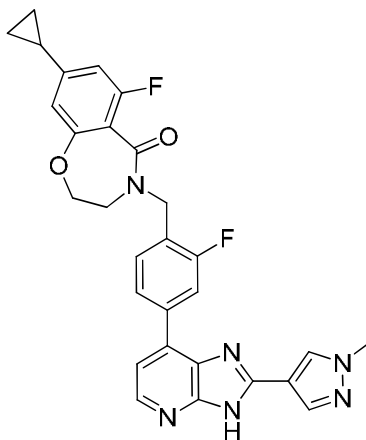


Se obtuvo {2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-metanol (60,0 mg, 0,19 mmol, 51,6% de rendimiento) a partir de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100,0 mg, 0,36 mmol, 1 eq) y ácido (3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)borónico (170,0 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) usando el método D del ejemplo 12. HPLC: 98,0% de pureza. MS: $m/z = 324,3$ $[M+H]^+$.

Esquema de reacción 7



Ejemplo 34. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (34)



4-Cloropiridina-2,3-diamina:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (2 g, 11,52 mmol, 1,00 equiv) en propanol (20 mL) y agua (10 mL), al cual se adicionó polvo de Fe (3,23 g, 57,84 mmol, 5,02 equiv) y NH₄Cl (3,06 g, 57,21 mmol, 4,96 equiv) en secuencia a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-cloropiridina-2,3-diamina (1,6 g, 97%) como sólido negro.

4-[7-Cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol

- 15 En un tubo sellado de 30-mL, se mezclaron 4-cloropiridina-2,3-diamina (300 mg, 2,09 mmol, 1,00 equiv) y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (264 mg, 2,09 mmol, 1,00 equiv) en POCl₃ (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se irradió con microondas durante 30 min a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea de fase invertida usando las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, metanol en agua, 0% a 50% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 4-[7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol (50 mg, 31%) como sólido marrón.

4-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (400 mg, 1,81 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (8 mL), al cual se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 144,8 mg, 3,62 mmol, 2,00 equiv) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se enfrió a 0°C nuevamente y se adicionó por 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (577,7 mg, 2,16 mmol, 1,19 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente.
- 25 Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (10% a 60% de gradiente) para proporcionar 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (450 mg, 61%) como sólido blanco. MS: *m/z* = 408,1 [M+H]⁺

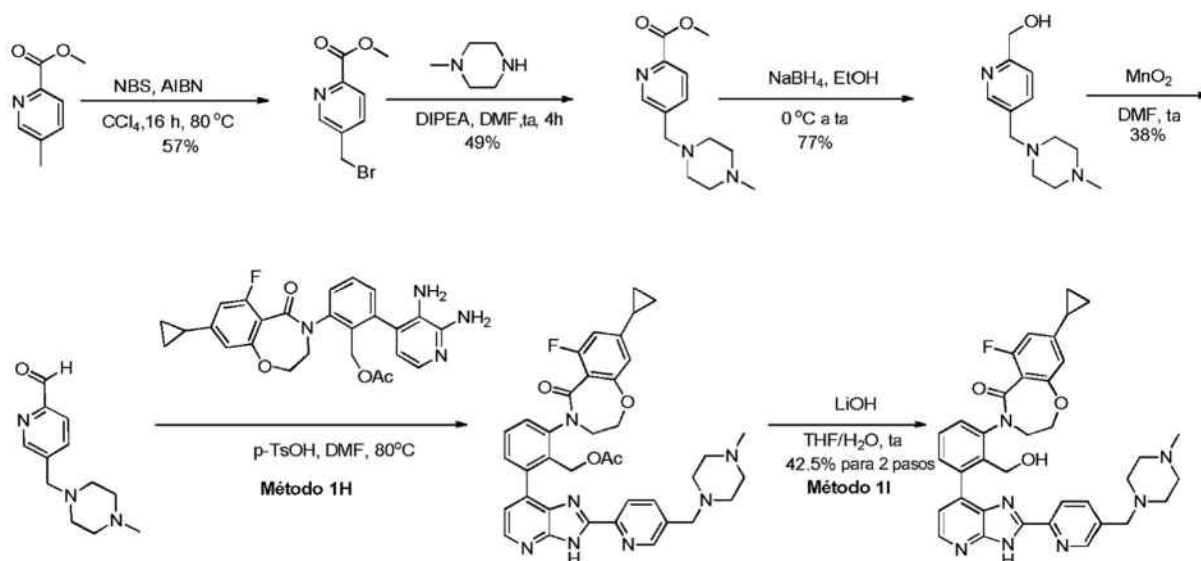
8-Ciclopropil-6-fluoro-4-([2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

- 30 En un tubo sellado de 30-mL, se mezclaron 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (200 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (149,8 mg, 0,59 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (40,9 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv) y KOAc (96,1 mg, 0,98 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 90°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 8-ciclopropil-6-fluoro-4-([2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (200 mg, 90%) como aceite amarillo.

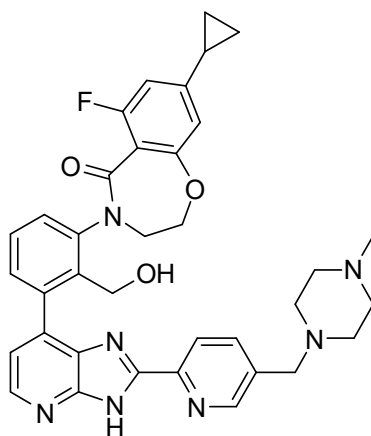
Método 2J: 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

En un tubo sellado de 30-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se mezclaron 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-xazepin-5-ona (200 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv), 4-[7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol (112,7 mg, 0,48 mmol, 1,10 equiv), carbonato de sodio (98,3 mg, 0,93 mmol, 2,11 equiv) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (35,9 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv) en tetrahidrofurano (18 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se irradió con microondas durante 1 h a 90°C. Cuando la reacción se terminó, la reacción se extinguió con 15 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, columna preparativa XBridge C18 OBD Column, 5 µm, 19 mm X 150 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM); 33% a 46% de gradiente en 8 min; detector, UV 254nm. Se obtuvo 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-xazepin-5-ona (30 mg, 13%) como sólido blanquecino. HPLC: 99,1% de pureza. MS: *m/z* = 527,3 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,37-8,16 (m, 3H), 8,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 6,92-6,73 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71-3,51 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 2H), 0,85-0,57 (m, 2H).

Esquema de reacción 8



Ejemplo 35. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (35)



5-(Bromometil)piridina-2-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 500-mL, se adicionaron NBS (14,13 g, 79,38 mmol, 1,20 equiv) y AIBN (217 mg, 1,32 mmol, 0,02 equiv) a una solución de 5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (10 g, 66,15 mmol, 1,00 equiv) en CCl₄ (200 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 25% de gradiente) para proporcionar 5-(bromometil)piridina-2-carboxilato de metilo (9,6 g, 57%) como sólido amarillo. MS: *m/z* = 229,9 [M+H]⁺

5-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carboxilato de metilo

5 En un matraz de fondo redondo de 50-mL con barra agitadora magnética, se disolvieron 5-(bromometil)piridina-2-carboxilato de metilo (940 mg, 4,09 mmol, 1,00 equiv) y 1-metilpiperazina (449,6 mg, 4,49 mmol, 1,10 equiv) en ACN (10 mL), al cual se adicionó DIEA (790,8 mg, 6,12 mmol, 1,50 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 49%) como sólido marrón.

[5-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]metanol

10 En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se disolvió 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,01 mmol, 1,00 equiv) en etanol (5 mL) a 0°C. Entonces se adicionó NaBH₄ (455,2 mg, 12,03 mmol, 3,00 equiv) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 15 mL de solución de NH₄Cl saturada la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea de fase invertida usando las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, metanol en agua, 0% a 99% de gradiente en 15 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo [5-[(4-metilpiperazin-1-il)-metil]piridin-2-il]metanol (720 mg, 77%) como un sólido blanco.

15

5-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carbaldehído

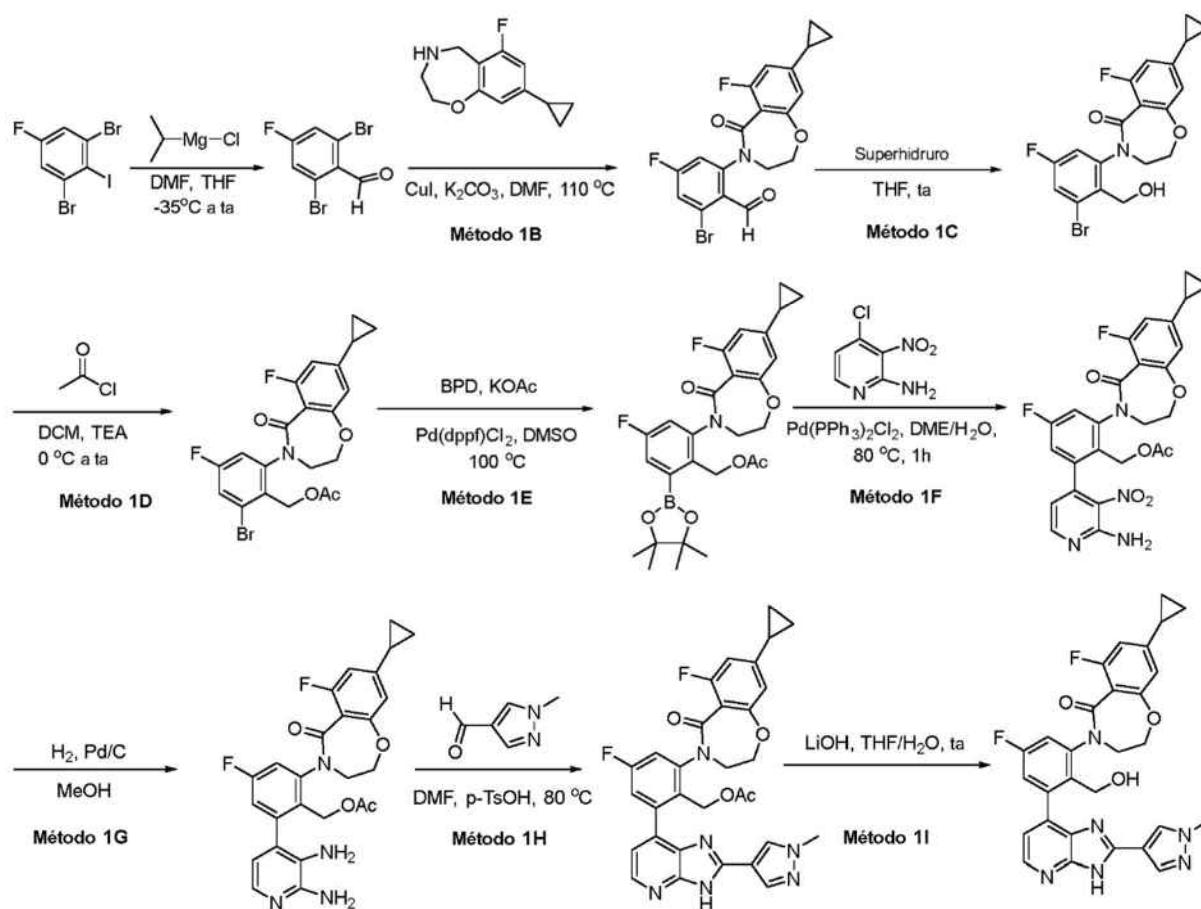
20 En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se adicionó MnO₂ (5,89 g, 67,75 mmol, 50,0 equiv) a la solución de [5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]metanol (300 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, los sólidos insolubles en la mezcla de reacción se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carbaldehído (120 mg, 38%) como un sólido blanco.

25 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-7-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

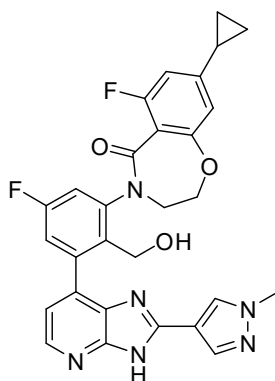
Se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 60 mg (42,5% para dos pasos) a partir de acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)-fenil]metilo y [(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carbaldehído usando el método 1H y 1I. HPLC: 97,7% de pureza. MS: *m/z* = 634,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 4H), 6,82-6,76 (m, 2H), 4,62-4,40 (m, 4H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,28-3,02 (m, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,76-2,42 (m, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H).

30

Esquema de reacción 9



Ejemplo 37. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (37)



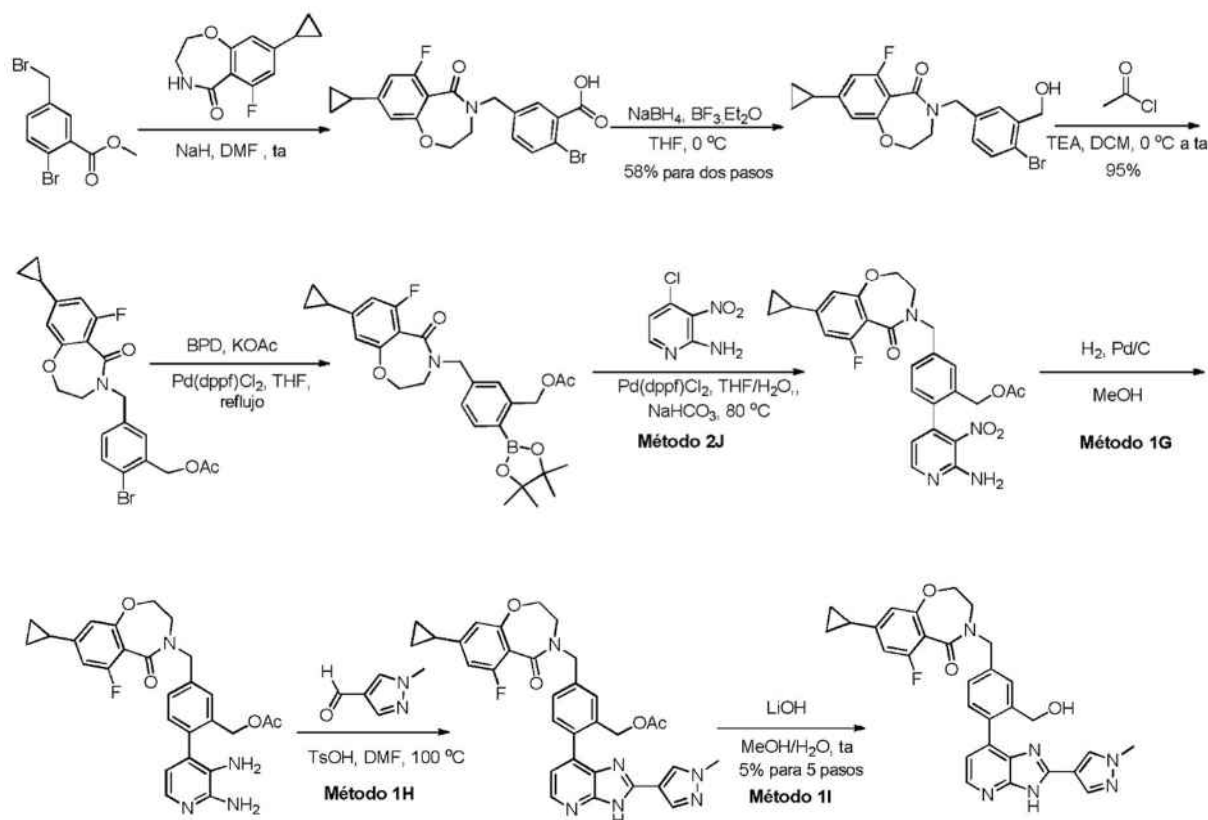
5 **2,6-Dibromo-4-fluorobenzaldehído**

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, la solución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno (5,0 g, 13,2 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se enfrió a -35°C y se adicionó por una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 8,4 mL, 17,1 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos en tanto que mantiene la temperatura interna por abajo de -25°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a -35°C. Entonces se adicionó DMF anhidro (4,7 mL, 60,73 mmol, 4,61 equiv) gota a gota a -35°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 h. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 30 mL de solución de cloruro de hidrógeno (3 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 10% de gradiente) para dar 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído (1,8 g, 49%) como sólido amarillo.

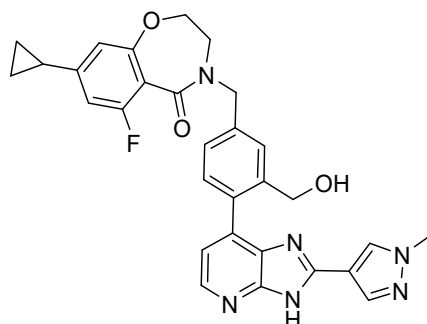
8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

Se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 10 mg (1,8% para ocho pasos) a partir de 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído, 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H y 1I. HPLC: 98,7% de pureza. MS: $m/z = 543,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,51 (br s, 1H), 8,51-8,30 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,61-7,25 (m, 3H), 6,96-6,74 (m, 2H), 5,80 (br s, 1H), 4,52-4,49 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,10 -0,97 (m, 2H), 0,85 -0,74 (m, 2H).

Esquema de reacción 10



10 Ejemplo 38. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[3-(hidroximetil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (38)



Ácido 2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]benzoico

En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 72,2 mg, 1,80 mmol, 2,1 equiv) a una solución de 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, y luego se adicionó por 2-bromo-5-(bromometil)benzoato de metilo (306,3 mg, 0,94 mmol, 1,10 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 20 mL de agua. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 4 usando solución de cloruro de hidrógeno (3 M) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en DCM (1% a 20% de gradiente)

para proporcionar ácido 2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]benzoico (550 mg, crudo) como aceite amarillo. MS: $m/z = 408,1$ $[M+H]^+$

4-[[4-Bromo-3-(hidroximetil)fenil]metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

5 En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se adicionaron lentamente NaBH_4 (264 mg, 6,63 mmol, 6,19 equiv) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (472 mg, 3,16 mmol, 2,95 equiv) a una solución de ácido 2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]benzoico (500 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv) en éter dimetílico de etilenglicol (5 mL) a 0°C . La solución resultante entonces se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 20 mL de H_2O . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 4-[[4-bromo-3-(hidroximetil)fenil]metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (200 mg, 58% para dos pasos) como aceite incoloro. MS: $m/z = 420,0$ $[M+H]^+$.

Acetato de [2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]fenil]metilo

15 A 0°C , en un matraz de fondo redondo de 25-mL, se adicionaron 4-[[4-bromo-3-(hidroximetil)fenil]metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (200 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv) y TEA (144,4 mg, 1,36 mmol, 3,12 equiv) en diclorometano (3 mL), al cual se adicionó cloruro de acetilo gota a gota (112,4 mg, 1,36 mmol, 3,13 equiv). La solución resultante entonces se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 5 mL de agua/hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar acetato de [2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]fenil]metilo (191 mg, 95%) como sólido amarillo. MS: $m/z = 462,2$ $[M+H]^+$.

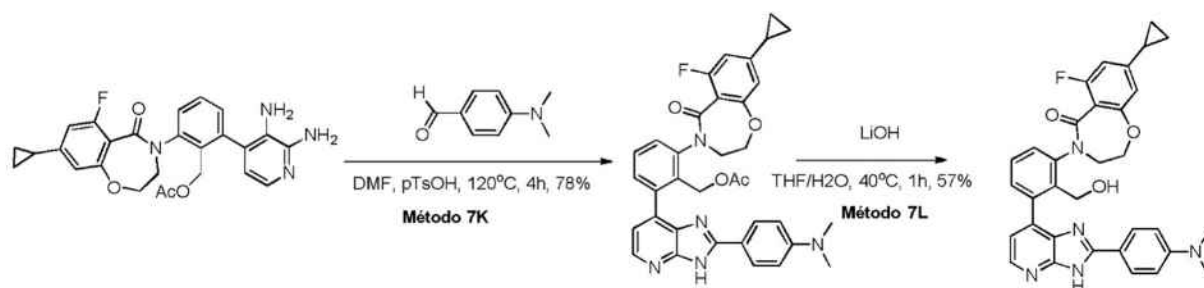
Acetato de [5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo

25 En un tubo sellado de 10-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron acetato de [2-bromo-5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]fenil]metilo (230 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198,4 mg, 0,74 mmol, 1,60 equiv), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (57,2 mg, 0,07 mmol, 0,14 equiv), KOAc (63,8 mg, 0,62 mmol, 1,33 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 70°C . Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar acetato de [5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo (480 mg, crudo) como aceite amarillo. MS: $m/z = 510,2$ $[M+H]^+$.

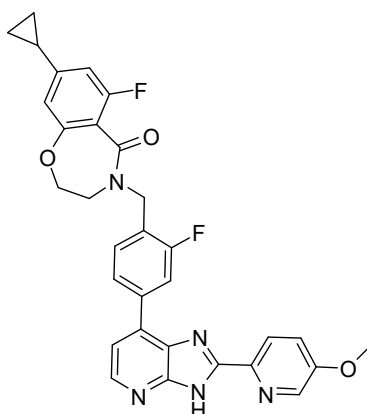
8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[[3-(hidroximetil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

35 Se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[[3-(hidroximetil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 10 mg (5% para cuatro pasos) a partir de acetato de [5-[(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)metil]-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 2J, 1G, 1H y 1I. HPLC: 98,1% de pureza. MS: $m/z = 539,1$ $[M+H]^+$. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,34 (br s, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,80-6,79 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

Esquema de reacción 11

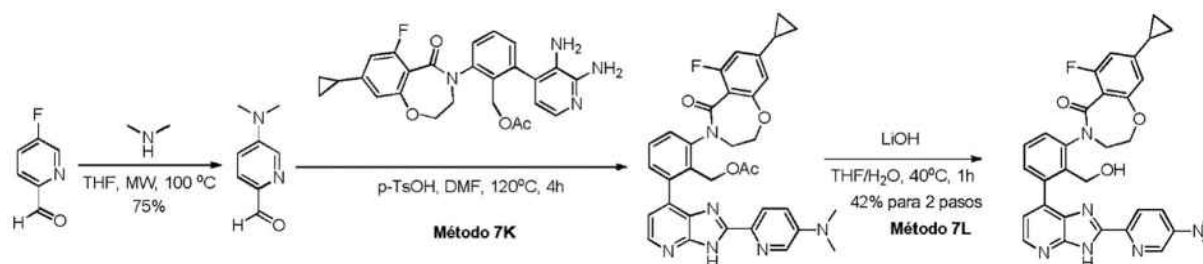


45 Ejemplo 40. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[[2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (40)

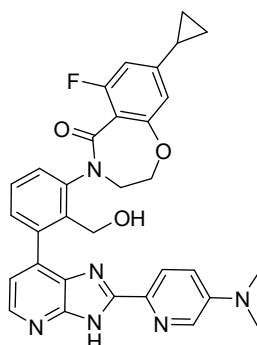


Se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 20 mg (8% para tres etapas) se preparó a partir de 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina y 5-metoxipiridina-2-carbaldehído usando el método 2J, 1G y 7K. HPLC: 95,8% de pureza. MS: $m/z = 554,2$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,74 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39-8,35 (m, 3H), 8,28-8,25 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

Esquema de reacción 13



Ejemplo 41. 8-Ciclopropil-4-(3-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-(hidroximetil)fenil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (41)



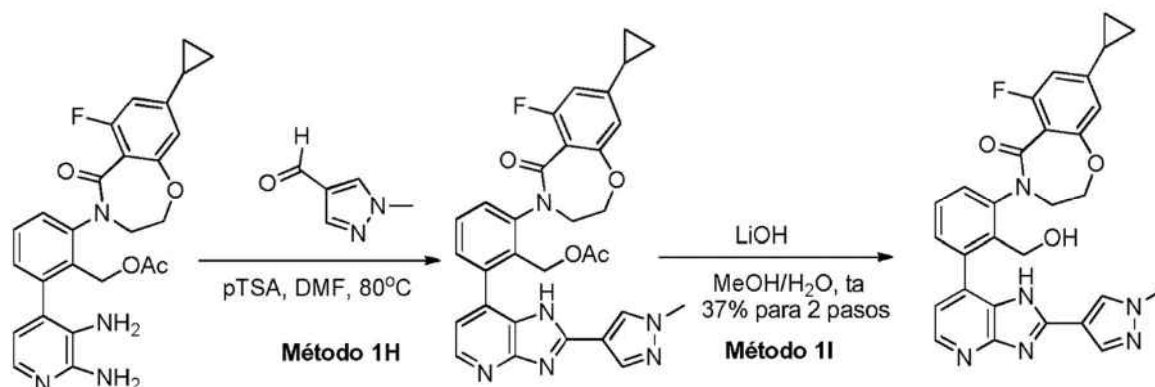
5-(Dimetilamino)piridina-2-carbaldehído:

En un tubo sellado de 10-mL s, se disolvieron 5-fluoropiridina-2-carbaldehído (500 mg, 4,00 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de dimetilamina (640 mg, 7,85 mmol, 1,96 equiv) y DIEA (3,1 g, 23,99 mmol, 6,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante luego se irradió con microondas durante 1 h a 100 °C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de DCM y se lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-(dimetil amino)-piridina-2-carbaldehído (450 mg, 75%) como sólido amarillo.

8-Ciclopropil-4-(3-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-(hidroximetil)fenil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

Se preparó 8-ciclopropil-4-(3-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-(hidroximetil)fenil)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 30 mg (42% para dos pasos) a partir de acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il) fenil]metilo, 5-(dimetilamino)piridina-2-carbaldehído usando el método 7K y 7L. HPLC: 95,1% de pureza. MS: m/z = 565,2 $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,65 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07-7,96 (m, 1H), 7,69-7,45 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,08-6,07 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,97-3,96 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

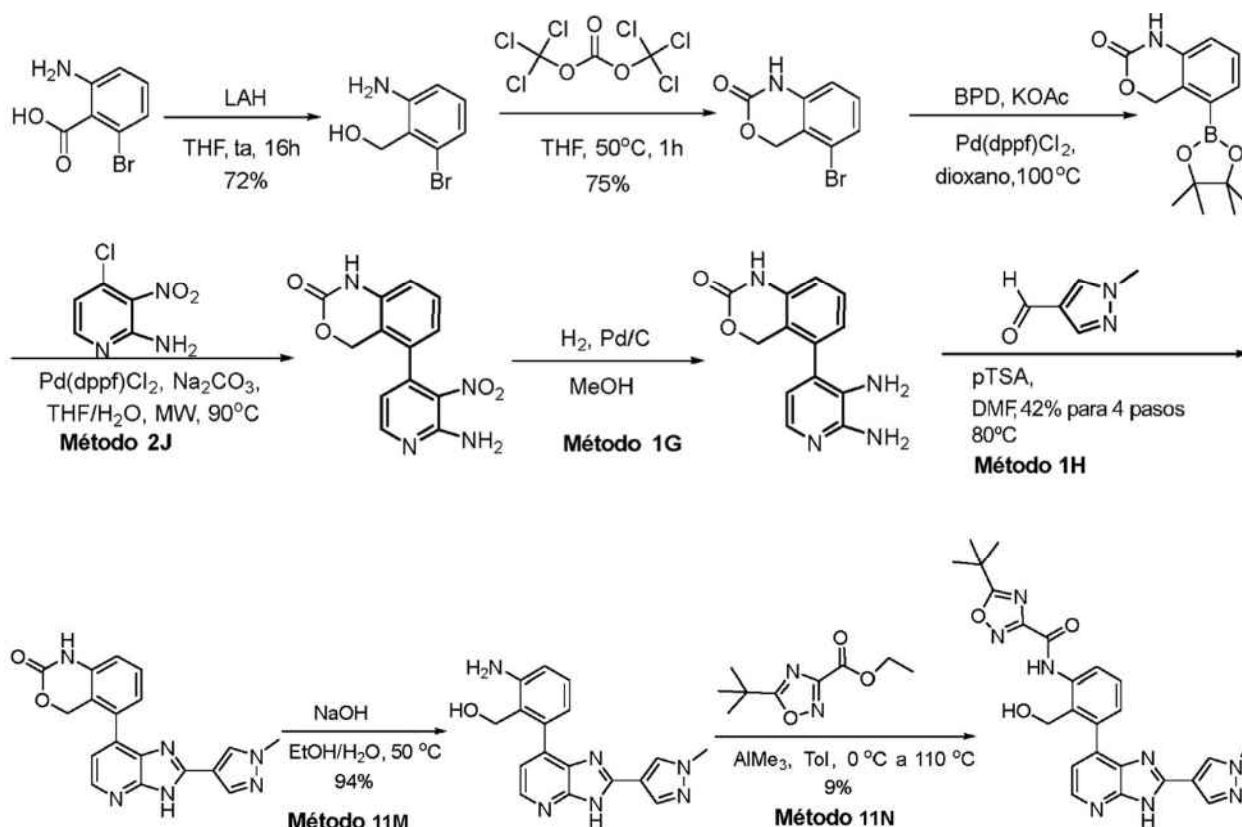
Esquema de reacción 14



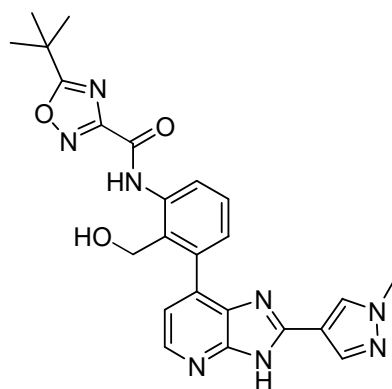
10 Ejemplo 42. 8-Ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (42)

Se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il]-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 20 mg (37% para dos pasos) a partir de acetato de [2-(8-ciclopropil-6-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-4-il)-6-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]metilo, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 1H y 1I. HPLC: 97,0% de pureza. MS: m/z = 525,2 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,53 (br s, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,00 (br s, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,40-4,15 (m, 2H), 3,97-3,82 (m, 5H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

Esquema de reacción 15



Ejemplo 43. 5-terc-Butil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (43)



5 (2-Amino-6-bromofenil)metanol

En un matraz de fondo redondo de 1-L, se disolvió ácido 2-amino-6-bromobenzoico (15 g, 69,43 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (300 mL), al cual se adicionó una solución de LiAlH₄ (7,906 g, 208,30 mmol, 3,00 equiv) en tetrahidrofurano (60 mL) gota a gota a 0°C. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de NaSO₄·10H₂O (10 g). La mezcla resultante entonces se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-amino-6-bromofenil)metanol (12,6 g, 72%) como un sólido marrón.

5-Bromo-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona

En un matraz de fondo redondo de 1-L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió (2-amino-6-bromofenil)metanol (10,8 g, 49,89 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (450 mL) a temperatura ambiente, al cual se adicionó lentamente carbonato de ditriclorometilo (6,48 g, 21,83 mmol, 0,35 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 50°C. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 500 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo

(30% a 60% de gradiente) para proporcionar 5-bromo-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona (9 g, 75%) como un sólido amarillo.

5-(Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 5-bromo-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona (4,500 g, 18,75 mmol, 1,00 equiv) 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,013 g, 23,68 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (1,611 g, 1,97 mmol, 0,10 equiv) y KOAc (2,905 g, 29,60 mmol, 1,50 equiv) en dioxano (150 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona (5,428 g, crudo) como sólido marrón que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS: m/z = 276,1 [M+H]⁺.

5-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se preparó 5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona 380 mg (42% para cuatro pasos) a partir de 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 2J, 1G y 1H. MS: m/z = 347,0 [M+H]⁺.

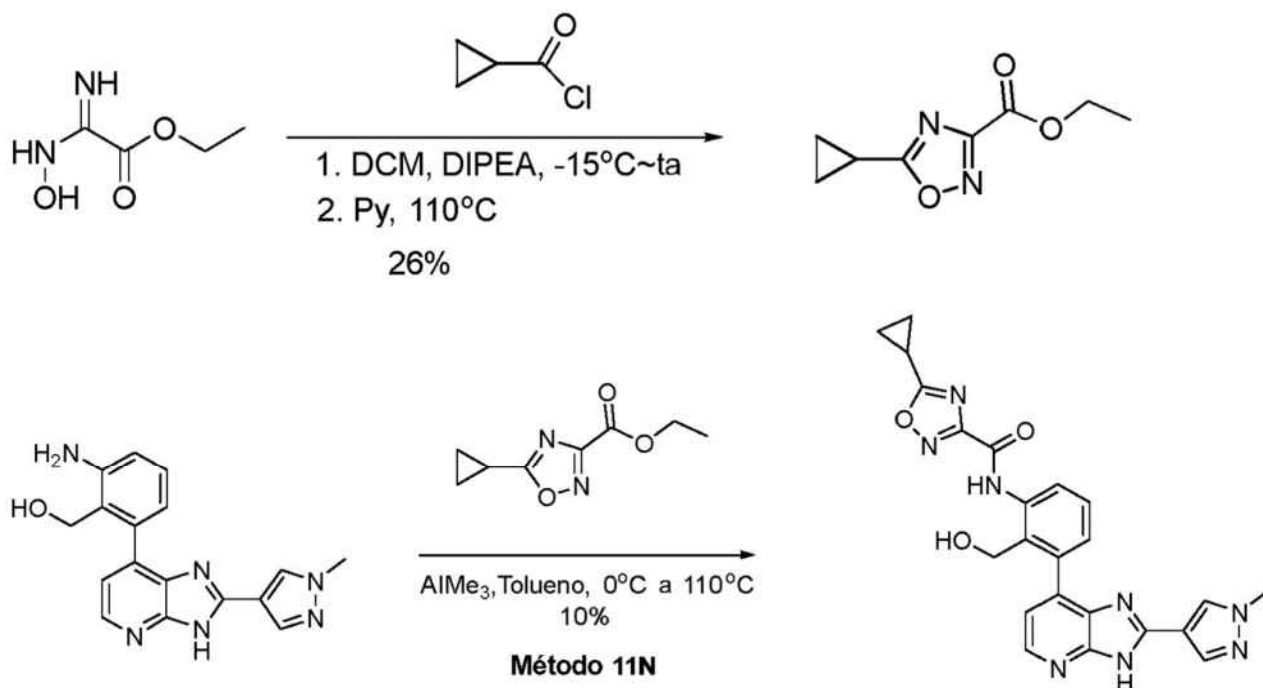
- 15 Método 11M: [2-Amino-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanol

- 20 En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se disolvió 5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoxazin-2-ona (380 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv) en etanol (100 mL), al cual se adicionó una solución de hidróxido de sodio (2 g, 50,0 mmol, 48,0 equiv) en agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la solución restante extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar [2-amino-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanol (330 mg, 94%) como un sólido amarillo. MS: m/z = 321,1 [M+H]⁺.

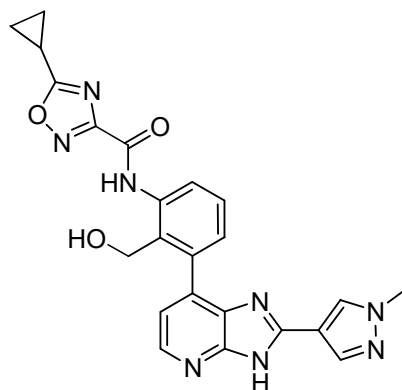
Método 11N: 5-terc-Butil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

- 25 En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [2-amino-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanol (110 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (5 mL), al cual se adicionó una solución de AlMe₃ (74,2 mg, 1,03 mmol, 3,00 equiv) en tolueno (0,5 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se adicionó 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (68,1 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con 10 mL de solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea de fase invertida usando las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, metanol en agua, 0% a 55% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 5-terc-butil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (15 mg, 9%) como sólido amarillo. HPLC: 99,2% de pureza. MS: m/z = 473,1 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,52 (br s, 1H), 10,94 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (d, j = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Esquema de reacción 16



Ejemplo 44. 5-Ciclopropil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (44)



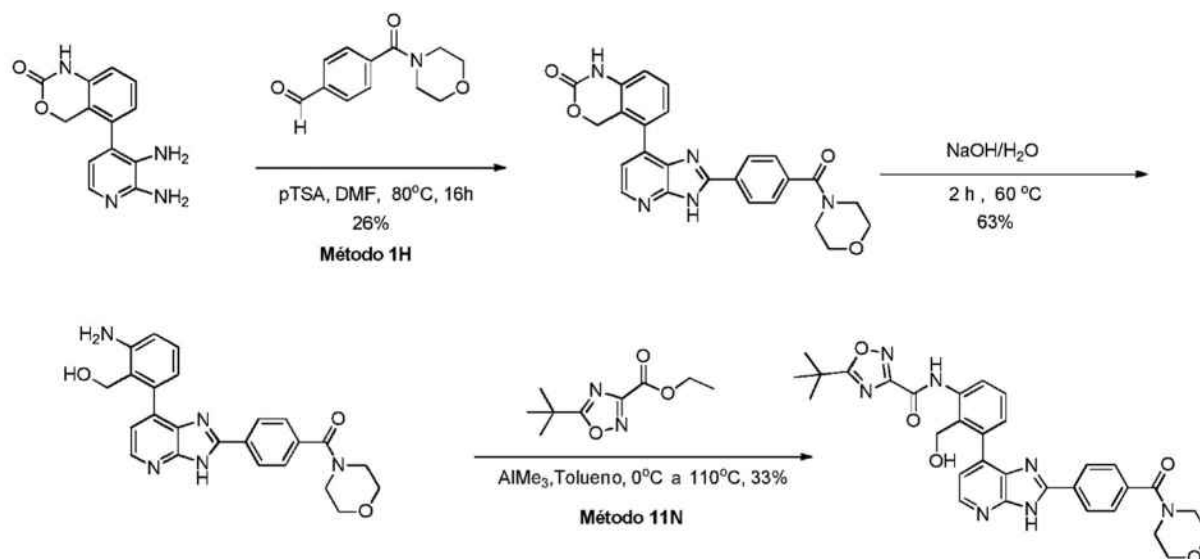
5 5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se mezclaron [(Z)-N-hidroxycarbamimidóil]formiato de etilo (500 mg, 3,78 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (978 mg, 7,57 mmol, 2,00 equiv) en diclorometano (5 mL), al cual se adicionó cloruro de ciclopropanocarbonilo (393 mg, 3,76 mmol, 0,99 equiv) gota a gota a -15°C . La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo entonces se redisolvió en piridina (5 mL) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 16 h a 110°C . Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 26%) como aceite amarillo. MS: $m/z = 183,0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

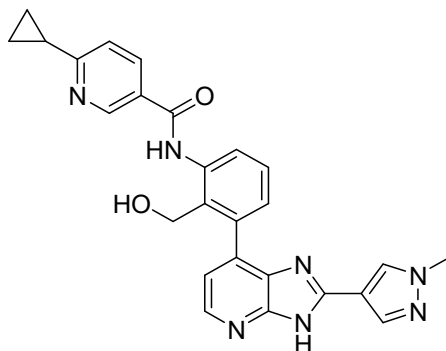
5-Ciclopropil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-ciclopropil-N-[2-(hidroxil metil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 15 mg (10%) a partir de 2-amino-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanol, 5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo usando el método 11N. HPLC: 96,3% de pureza. MS: $m/z = 457,1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,24 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H).

Esquema de reacción 17:



Ejemplo 49. 6-Ciclopropil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-piridina-3-carboxamida (49)



5

6-Ciclopropilpiridina-3-carboxilato de metilo:

En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 6-bromopiridina-3-carboxilato de metilo (2 g, 9,26 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (1 g, 11,64 mmol, 1,26 equiv), triciclohexilfosfano (778 mg, 2,77 mmol, 0,30 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (958 mg, 0,93 mmol, 0,10 equiv) y carbonato de potasio (3,83 g, 27,71 mmol, 2,99 equiv) en una mezcla de tolueno y agua (10:1, 44 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 15% de gradiente) para proporcionar 6-ciclopropilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 98%) como sólido marrón. MS: $m/z = 178,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

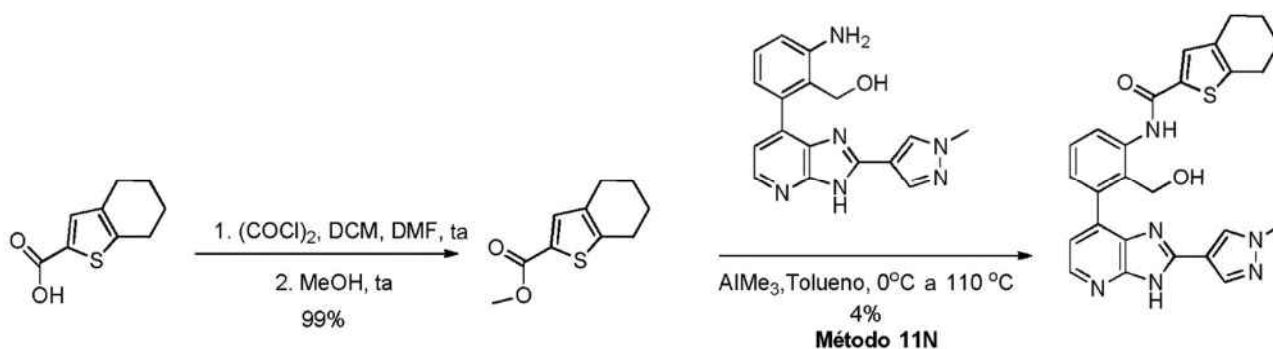
15

6-Ciclopropil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]piridina-3-carboxamida

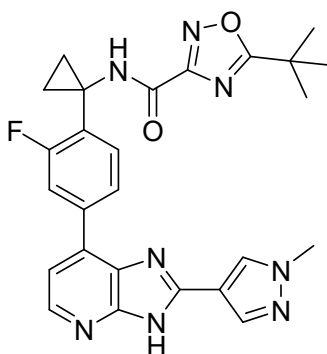
Se preparó 6-ciclopropil-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]piridina-3-carboxamida (7,4 mg, 5%) a partir de [2-amino-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanol y 6-ciclopropilpiridina-3-carboxilato de metilo usando el método 11N. HPLC: 99,4% de pureza. MS: $m/z = 466,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,03 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 4H).

20

Esquema de reacción 21



Ejemplo 51. 5-terc-Butil-N-[1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (51)



5 **1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropan-1-amina**

A -78°C, en un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5,0 g, 25. mmol, 1,00 equiv) y Ti(Oi-Pr)₄ (7,85 g, 27,62 mmol, 1,10 equiv) en éter (50 mL), al cual se adicionó bromuro de magnesio de etilo (7,260 g, 54,48 mmol, 2,18 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se adicionó BF₃·Et₂O (6,25 mL, 5,99 mmol, 0,24 equiv) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 30 mL de solución de cloruro de hidrógeno (1 M) y la mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL). El valor de pH de la capa acuosa se ajustó a 10 usando solución de NaOH (2 M) y la mezcla resultante fue exacta con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (1 g, 17%) como aceite amarillo. MS: *m/z* = 229,9[M+H]⁺.

Método 19Q: N-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]-carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (950 mg, 4,13 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (15 mL), al cual se adicionaron dicarbonato de di-terc-butilo (1,13 g, 5,18 mmol, 1,25 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (25,3 mg, 0,21 mmol, 0,05 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 5 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (10% a 50% de gradiente) para proporcionar N-[1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo (0,55 g, 40%) como sólido amarillo. MS: *m/z* = 273,8[M+H-56]⁺.

25 **Método 19R: N-[1-[2-Fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron N-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo (450 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (520 mg, 2,05 mmol, 1,50 equiv), KOAc (270 mg, 2,75 mmol, 2,02 equiv) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (111,7 mg, 0,14 mmol, 0,10 equiv) en N,N-dimetilformamida (6 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 110°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para remover DMF, y entonces se diluyó con 50 mL de DCM. Los sólidos insolubles en la mezcla se filtraron y el filtrado se lavó con salmuera (4 x 5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[1-[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (0,516 g, crudo) como aceite negro.

N-[1-[4-(2,3-Diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]ciclopropil] de terc-butilo

Se preparó N-[1-[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo 70 mg (84% para tres pasos) a partir de N-[1-[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo y 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina usando el método 2J y 1G. MS: $m/z = 359,0$ $[M+H]^+$.

Método 19S: N-(1-[2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)carbamato

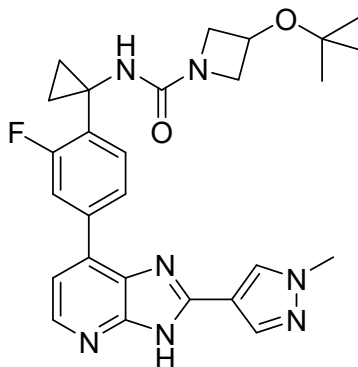
- 5 En un tubo sellado de 30-mL, se disolvió N-[1-[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]-carbamato de terc-butilo (460 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), al cual se adicionó 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (141 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 18 h a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea de fase invertida usando las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, 0% a 50% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 87%) como aceite marrón. MS: $m/z = 449,0$ $[M+H]^+$.

Método 19T: 1-[2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropan-1-amina:

- 15 En un frasco de 8-mL, se disolvió N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv) en una solución cloruro de hidrógeno en metanol (4 M, 2 mL). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il]fenil]ciclopropan-1-amina (380 mg, 98%) como aceite marrón.

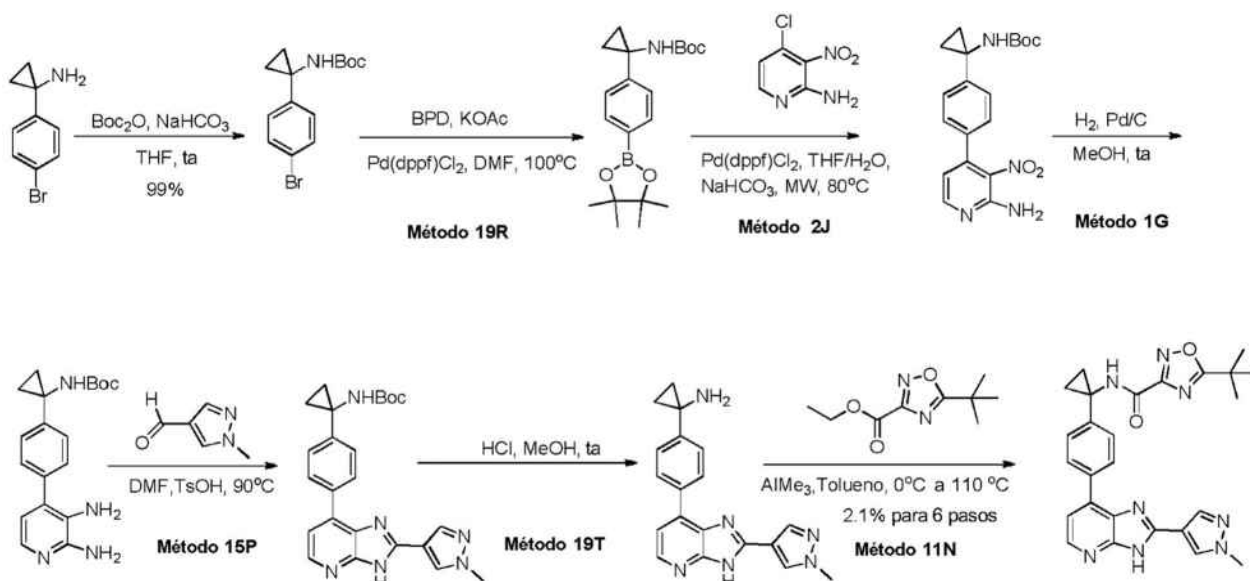
5-terc-Butil-N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

- 20 Se preparó 5-terc-butil-N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 10 mg (3%) a partir de 1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropan-1-amina y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 11N. HPLC: 95,9% de pureza. MS: $m/z = 501,2$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,40 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,25-8,02 (m, 3H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,33-1,32 (m, 4H).

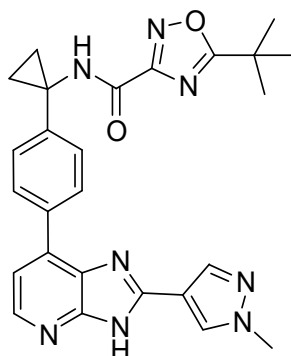
Ejemplo 52. 3-(terc-Butoxi)-N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)azetidina-1-carboxamida (52)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se disolvió 1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropan-1-amina (90 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (3 mL), al cual se adicionaron trifosgeno (169 mg, 0,57 mmol, 1,98 equiv) y DIEA (222 mg, 1,72 mmol, 5,98 equiv) en secuencia a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 3 mL de H₂O y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto intermedio de isocianato, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El residuo obtenido anteriormente se redisolvió en tetrahidrofurano (3 mL), al cual se adicionaron DIEA (222 mg, 1,72 mmol, 5,98 equiv) y 3-(terc-butoxi)azetidina (55,6 mg, 0,41 mmol, 1,50 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna, Gemini-NX 5u C18 110A, AXIA Packed, 150 x 21,2 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), 32% a 40% de gradiente en 8 min; detector, UV 220nm. Se obtuvo el producto 3-(terc-butoxi)-N-(1-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-ciclopropil)azetidina-1-carboxamida (10 mg, 8%) como sólido blanco. HPLC: 97,3% de pureza. MS: $m/z = 504,3$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,50-8,15 (m, 3H), 7,95-7,65 (m, 2H), 7,55-7,25 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

Esquema de reacción 23



Ejemplo 53. 5-tert-Butil-N-(1-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (53)



5 **N-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se mezclaron 1-(4-bromofenil)ciclopropan-1-amina (1 g, 4,48 mmol, 1,00 equiv) y dicarbonato de di-tert-butilo (3,1 g, 13,49 mmol, 3,01 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL), al cual se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (5 g, 59,5 mmol, 13,29 equiv) en agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (10% a 50% de gradiente) para proporcionar N-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo (1,47 g, 99%) como sólido amarillo claro. MS: $m/z = 255,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

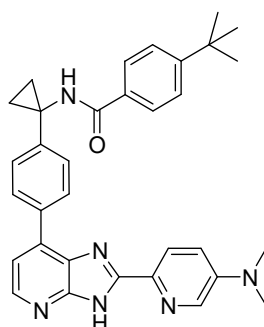
15 **5-tert-Butil-N-(1-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**

Se preparó 5-tert-butyl-N-(1-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 22,6 mg (2,1% para 6 pasos) a partir de N-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo, 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina y 5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 19R, 2J, 1G, 15P, 19T y 11N. HPLC: 99,9% de pureza. MS: $m/z = 483,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45-8,25 (m, 2H), 8,23-8,15 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (s, 4H).

Esquema de reacción 24



Ejemplo 54. 4-terc-Butil-N-[1-(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)ciclopropil]-benzamida (54)



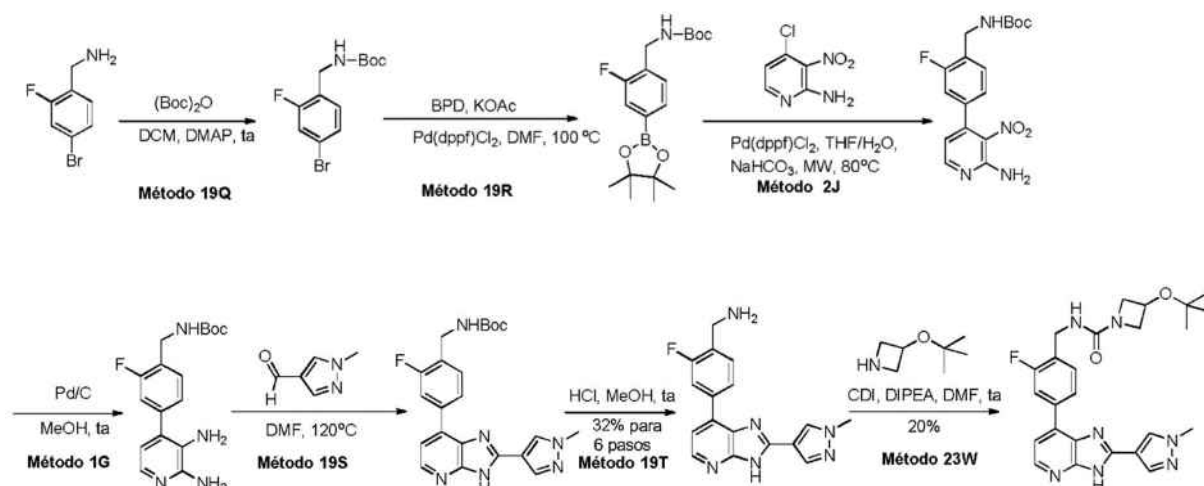
5 **6-[7-[4-(1-Aminociclopropil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N,N-dimetilpiridin-3-amina**

Se preparó 6-[7-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il]-N,N-dimetilpiridin-3-amina 78 mg (61% para 2 pasos) a partir de N-[1-[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo y 5-(dimetilamino)piridina-2-carbaldeído usando el método 7K y 19T. MS: $m/z = 371,1$ $[M+H]^+$.

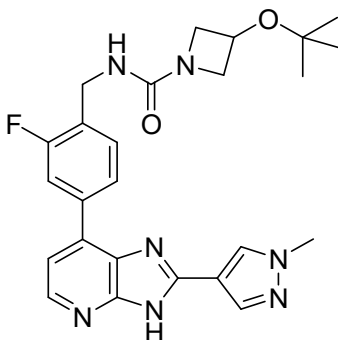
Método 22V: 4-terc-Butil-N-[1-(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)ciclopropil]-benzamida

- 10 En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se disolvió 6-[7-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N,N-dimetilpiridin-3-amina (78 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (4 mL), al cual se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (106 mg, 1,26 mmol, 5,99 equiv) en agua (0,4 mL) a temperatura ambiente. Entonces se adicionó lentamente cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (41 mg, 0,20 mmol, 0,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, los sólidos insolubles en la mezcla de reacción se recolectaron por filtración, se enjuagaron con metanol (3 x 5 mL) y éter (2 x 5 mL). Los sólidos obtenidos se secaron en un horno bajo presión reducida para proporcionar 4-terc-butil-N-[1-(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)ciclopropil]benzamida (36 mg, 35%) como sólido amarillo. HPLC: 95,4% de pureza. MS: $m/z = 531,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,38 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 4H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 3,12 (s, 6H), 1,36-1,26 (m, 4H), 1,25 (s, 9H).

20 **Esquema de reacción 25**



Ejemplo 55. 3-(terc-Butoxi)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-azetidina-1-carboxamida (55)

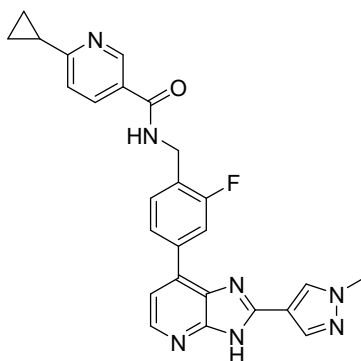


[2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina

- 5 Se preparó [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina 230 mg (32% para 6 pasos) a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)-metanamina, dicarbonato de di-terc-butilo, 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, ácido 4-(dihidroxiboranil)benzoico y 3,3-dimetilbutan-1-amina usando el método 19Q, 19R, 2J, 1G, 19S, y 19T. MS: m/z = 323,0 $[M+H]^+$.
- 10 Método 23W: 3-(terc-Butoxi)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-azetidina-1-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina (100 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), al cual se adicionaron CDI (100 mg, 0,62 mmol, 1,99 equiv) y DIPEA (200 mg, 1,55 mmol, 4,99 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 1h a temperatura ambiente, y entonces se adicionó 3-(terc-butoxi)azetidina (60 mg, 0,46 mmol, 1,50 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 15 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna, Gemini-NX 5u C18 110A, AXIA Packed, 150 x 21,2 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), 25% a 50% de gradiente en 8 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 3-(terc-butoxi)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-azetidina-1-carboxamida (30 mg, 20%) como sólido blanco. HPLC: 98,3% de pureza. MS: m/z = 478,1 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,33 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,47 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).

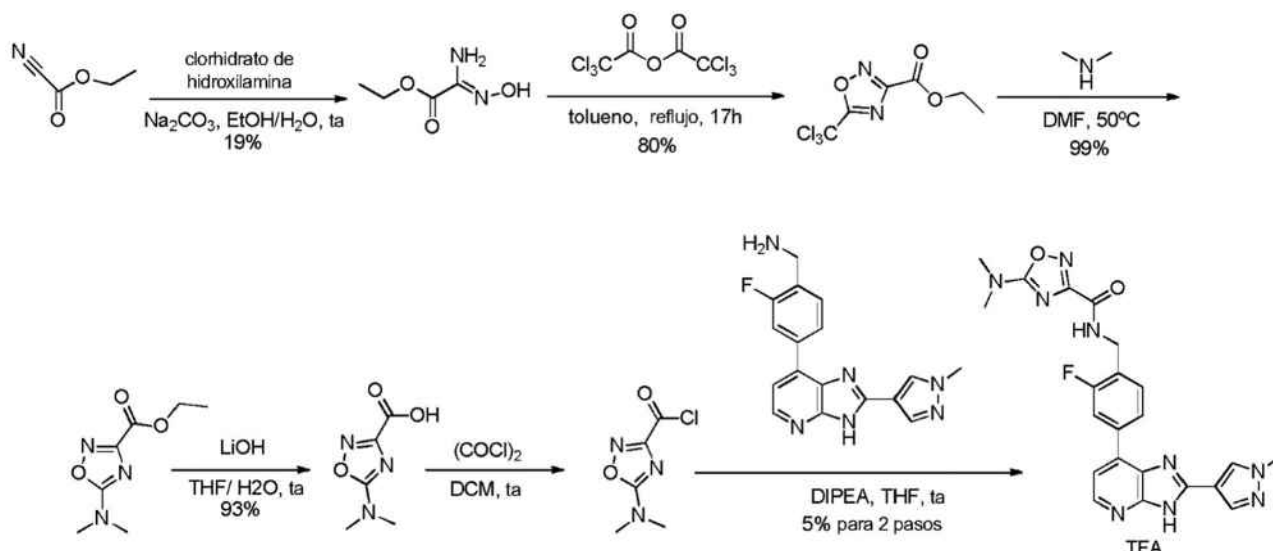
- 25 Ejemplo 56. 6-Ciclopropil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-piridina-3-carboxamida (56)



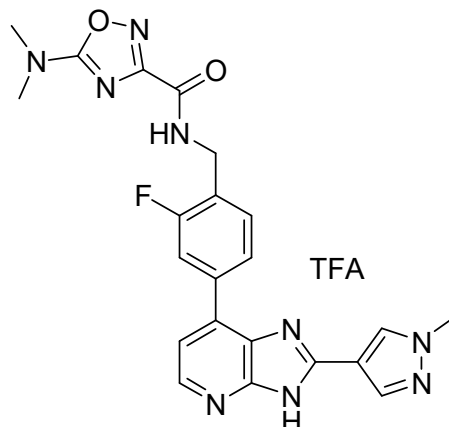
En un matraz de fondo redondo de 10-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvieron [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina (100 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv) y ácido 6-ciclopropilpiridina-3-carboxílico (60,7 mg, 0,37 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), al cual se adicionaron HATU (176,9 mg, 0,47 mmol, 1,50 equiv) y DIEA (120,3 mg, 0,93 mmol, 3,00 equiv) en secuencia a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 5 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna, X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil, acetonitrilo en agua (con TFA

5

Esquema de reacción 26



Ejemplo 57. 2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (57)



[(Z)-N-Hidroxycarbamimidoil]formiato de etilo

15

5-(Triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

20

5-(Dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

5 En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (330 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), al cual se adicionaron clorhidrato de dimetilamina (124 mg, 1,52 mmol, 1,20 equiv) y DIEA (495 mg, 3,83 mmol, 3,01 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a 50°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (220 mg, 99%) como aceite rojo. MS: m/z = 186,1 [M+H]⁺.

Ácido 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico

10 En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (214 mg, 1,02 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de tetrahidrofurano (7 mL) y agua (4 mL), al cual se adicionó LiOH (155 mg, 6,47 mmol, 6,32 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH de la solución restante se ajustó a 2 usando solución de cloruro de hidrógeno (1 M) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea de fase invertida usando las siguientes condiciones: columna, C18 gel de sílice; fase móvil, agua, 100% isocrática; detector, UV 254 nm. Se obtuvo ácido 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (150 mg, 93%) como sólido amarillo.

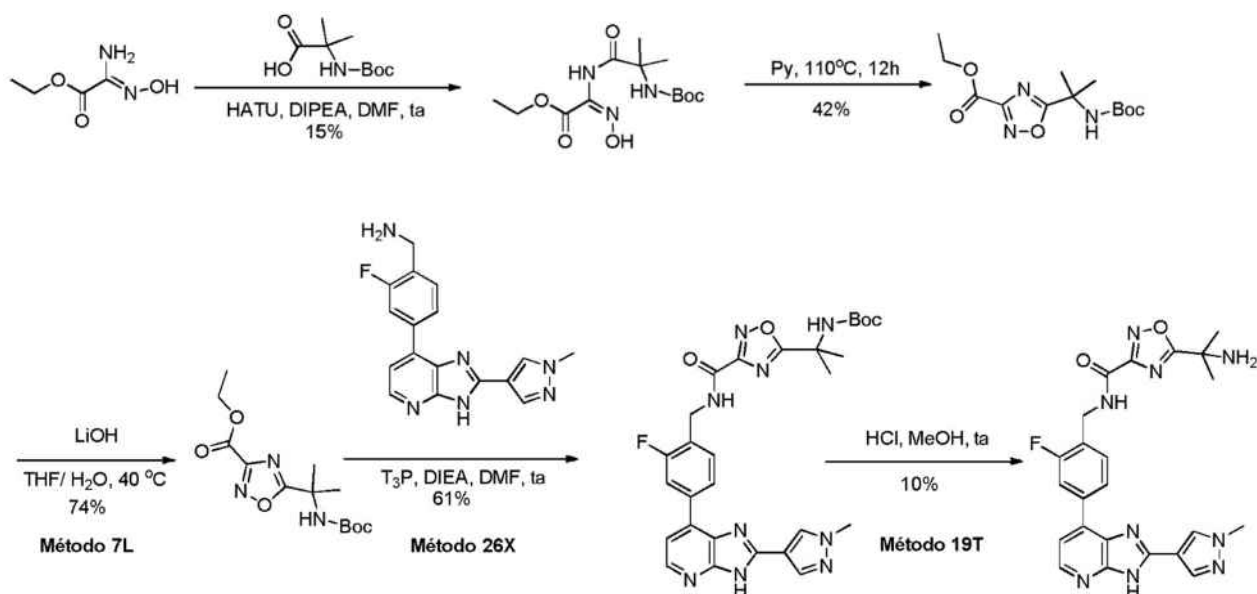
Cloruro de 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonilo

20 En un frasco de 8-mL, se adicionó dicloruro oxálico (60,2 mg, 0,47 mmol, 1,49 equiv) gota a gota a la solución de ácido 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (50 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (3 mL, 47,19 mmol, 148,30 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonilo 56 mg (crudo) como sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

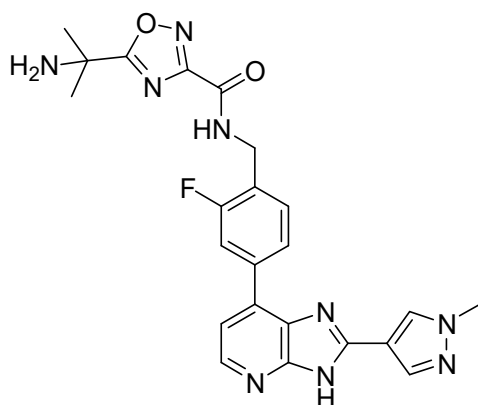
25 2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

30 En un frasco de 8-mL, se disolvió [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metanamina (103 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (2 mL), al cual se adicionaron cloruro de 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonilo (56 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol, 3,00 equiv) en secuencia a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de DCM y se lavó con salmuera (3 x 3 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, columna preparativa XBridge BEH C18 OBD, 5 μ m, 19 mm 250 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con TFA al 0,05%), 26% a 36% de gradiente en 8 min; detector, UV 254nm. Se obtuvo 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (9 mg, 5% para 2 pasos) como sólido amarillo. HPLC: 95,4% de pureza. MS: m/z = 462,0 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,46-8,45 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,21 (s, 6H).

Esquema de reacción 27



Ejemplo 58. 5-(2-Aminopropan-2-il)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (58)



5 (2E)-2-(2-([(terc-Butoxi)carbonil]amino)-2-metilpropanamido)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [(Z)-N-hidroxycarbamimidoyl]formiato de etilo (820 mg, 6,21 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), al cual se adicionaron HATU (3,54 g, 9,31 mmol, 1,50 equiv), DIEA (2,4 g, 18,57 mmol, 2,99 equiv) y ácido 2-([(terc-butoxi)carbonil]amino)-2-metilpropanoico (1,26 g, 6,20 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 10 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (10% a 50% de gradiente) para proporcionar (2E)-2-(2-([(terc-butoxi)carbonil]amino)-2-metilpropanamido)-2-(hidroxiimino)-acetato de etilo (300 mg, 15%) como sólido amarillo claro.

15 5-(2-([(terc-Butoxi)carbonil]amino)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió (2E)-2-(2-([(terc-butoxi)carbonil]amino)-2-metilpropanamido)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (300 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv) en piridina (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante la noche a 110°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (10% a 50% de gradiente) para proporcionar 5-(2-([(terc-butoxi)carbonil]amino)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, 42%) como sólido blanquecino. MS: m/z = 300,1 $[M+H]^+$.

Ácido 5-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico

Se preparó 5-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico 80 mg (74%) a partir de 5-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo usando el método 7L. MS: m/z = 272,0 $[M+H]^+$.

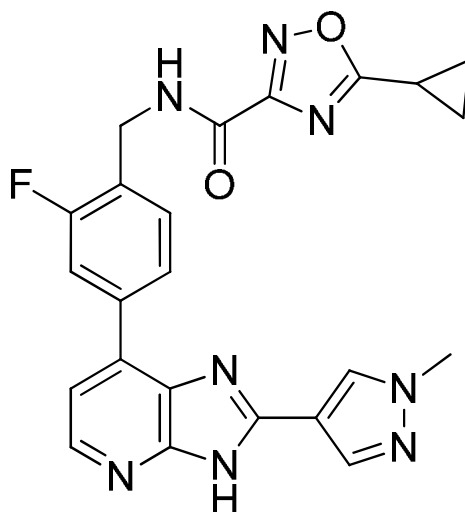
Método 26X: N-(2-[3-[[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]carbamoil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-il)carbamato de terc-butilo

En un frasco de 8-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metanamina (55 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL), al cual se adicionaron T3P (326 mg, inf equiv), DIEA (133 mg, 1,03 mmol, 6,03 equiv) y ácido 5-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (70 mg, 0,26 mmol, 1,51 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 5 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar N-(2-[3-[[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]carbamoil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 61%) como aceite amarillo.

5-(2-Aminopropan-2-il)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

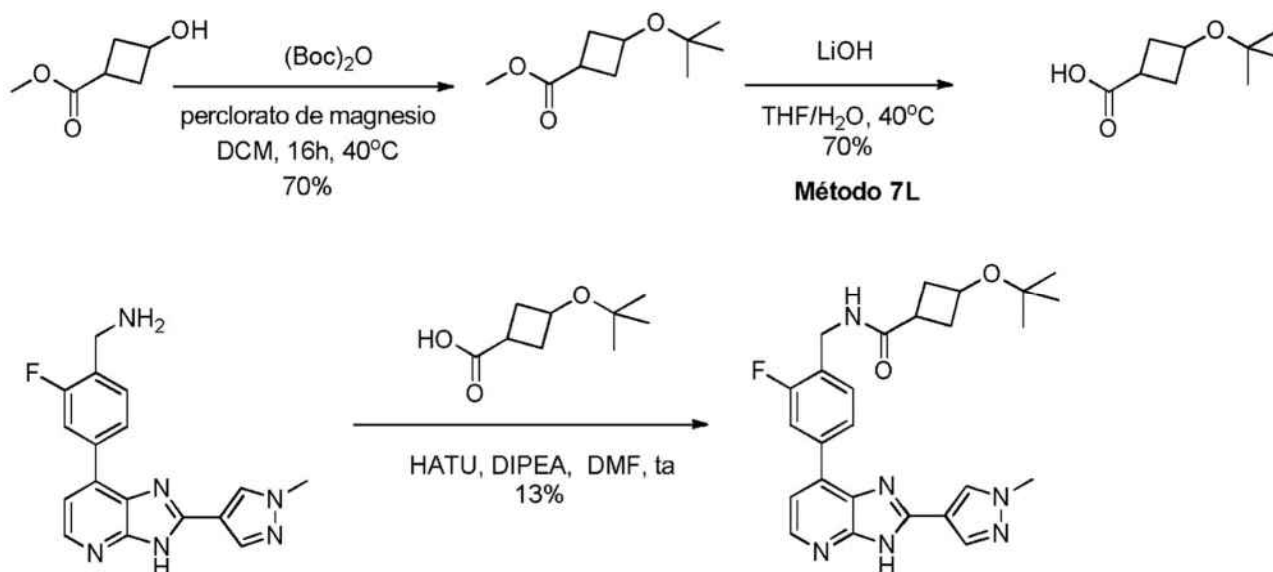
Se preparó 5-(2-aminopropan-2-il)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 5 mg (10%) a partir de N-(2-[3-[[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]carbamoil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-il)carbamato de terc-butil usando el método 19T. HPLC: 98,2% de pureza. MS: m/z = 476,3 $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,25 (br s, 1H), 9,58-9,54 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,51-2,43 (m, 2H), 1,49 (m, 6H).

Ejemplo 59. 5-Ciclopropil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (59)

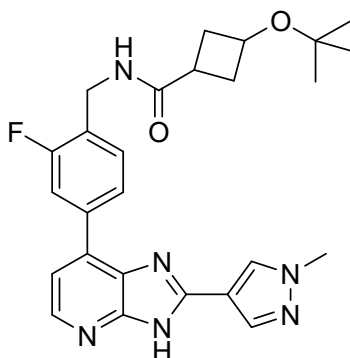


Se preparó 5-ciclopropil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 15 mg (21%) a partir de ácido 5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico, [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina usando el método 26X. HPLC: 98,5% de pureza. MS: m/z = 459,2 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,17 (br s, 1H), 9,53-9,52 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,39 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H).

Esquema de reacción 28



Ejemplo 60. 3-(terc-Butoxi)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil] metil)-ciclobutano-1-carboxamida (60)



5 3-(terc-Butoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 30-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 3-hidroxíciclobutano-1-carboxilato de metilo (200 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv) y dicarbonato de di-terc-butilo (771,4 mg, 3,53 mmol, 2,30 equiv) en diclorometano (10 mL), al cual se adicionó perclorato de magnesio (34,3 mg, 0,15 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a 40°C. Cuando la reacción se terminó, se extinguió con 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (50%) para proporcionar 3-(terc-butoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (200 mg, 70%) como aceite amarillo. MS: m/z = 187,1 [M+H]⁺.

Ácido 3-(terc-butoxi)ciclobutano-1-carboxílico

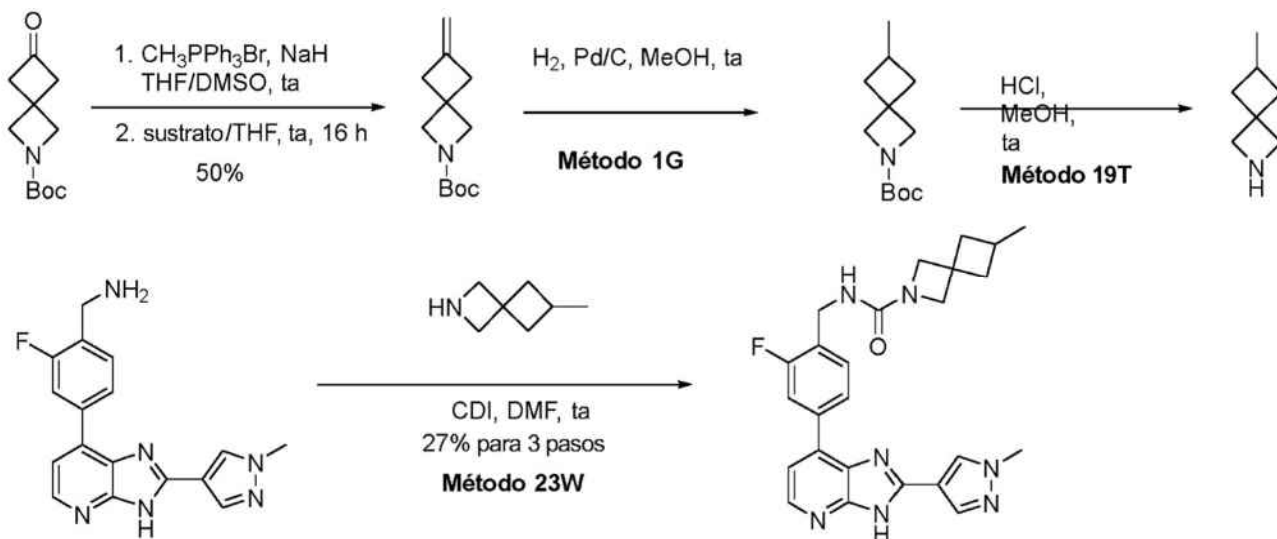
15 Se preparó ácido 3-(terc-butoxi)ciclobutano-1-carboxílico 85 mg (70%) a partir de 3-(terc-butoxi)-ciclobutano-1-carboxilato de metilo usando el método 7L. MS: m/z = 173,0 [M+H]⁺.

3-(terc-Butoxi)-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)ciclobutano-1-carboxamida

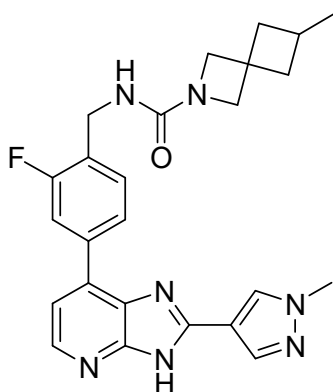
20 En un matraz de fondo redondo de 20-mL purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se disolvió [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il]fenil]metanamina (100 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), al cual se adicionaron ácido 3-(terc-butoxi)ciclobutano-1-carboxílico (80 mg, 0,46 mmol, 1,50 equiv), HATU (180 mg, 0,47 mmol, 1,50 equiv) y DIEA (240 mg, 1,86 mmol, 6,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, columna preparativa XBridge C18 OBD, 5 μ m, 19 mm, 250 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), 32% a 45% de gradiente en 19 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 3-(terc-butoxi)-N-([2-fluoro-

4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]ciclobutano-1-carboxamida (20 mg, 13%) como un sólido blanco. HPLC: 98,4% de pureza. MS: $m/z = 477,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,32 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

5 Esquema de reacción 29



Ejemplo 61. N-([2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-6-metil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxamida



10 N-([2-3-([2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)carbamoil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-il)carbamato de terc-butilo

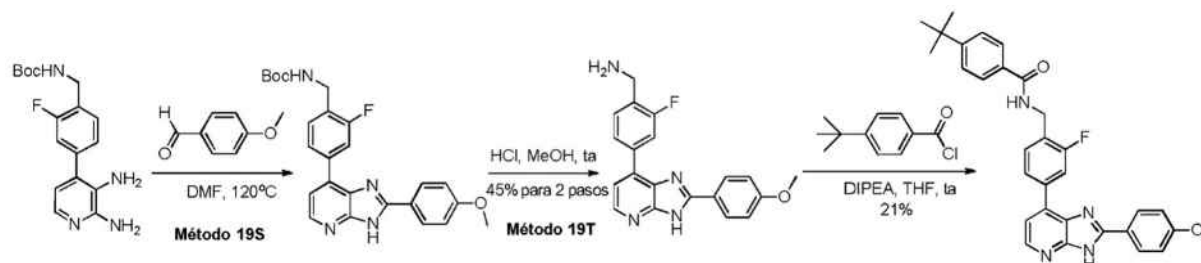
En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se suspendió hidruro de sodio (60% en aceite, 12,50 mg, 0,52 mmol, 1,10 equiv) en tetrahydrofurano (5 ml), al cual se adicionó una solución de bromuro de metiltrifenilfosfanio (507,3 mg, 1,42 mmol, 3,0 equiv) en DMSO (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Entonces se adicionó una solución de 6-oxo-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) en tetrahydrofurano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante otros 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 20% de gradiente) para proporcionar 6-metilideno-2-azaespiro-[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 50%) como un sólido amarillo.

N-([2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-6-metil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxamida

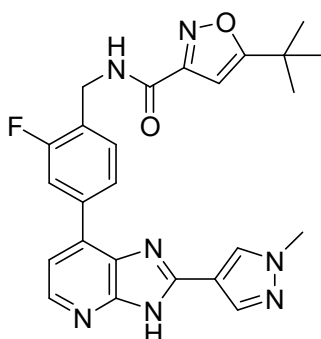
Se preparó N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-6-metil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxamida 30 mg (27% para 3 pasos) a partir de 6-metilideno-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metanamina usando el método 1G, 19T y 23W. HPLC: 99,8% de pureza. MS: $m/z = 460,1$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,21 (m,

2H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,95-3,94 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 2,37-2,13 (m, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 3H).

Esquema de reacción 30



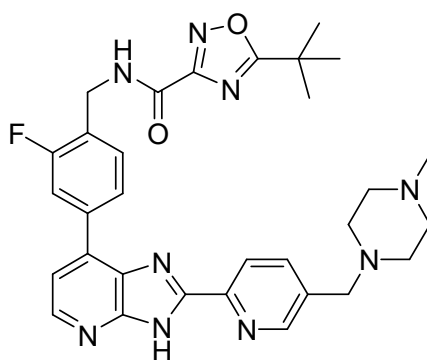
5 Ejemplo 67. 5-terc-Butil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (67)



10

Se preparó 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2-oxazol-3-carboxamida 20 mg (14%) a partir de [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina y ácido 5-terc-butil-1,2-oxazol-3-carboxílico usando el método 26X. HPLC: 98,8% de pureza. MS: $m/z = 474,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,40 (br s, 1H), 9,35-9,34 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 69. 5-terc-Butil-N-([2-fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (69)



15

[2-Fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina

Se preparó [2-fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina 100 mg (38% para 2 pasos) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo y 5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridina-2-carbaldeído usando el método 19S y 19T. MS: $m/z = 432,1$ $[M+H]^+$

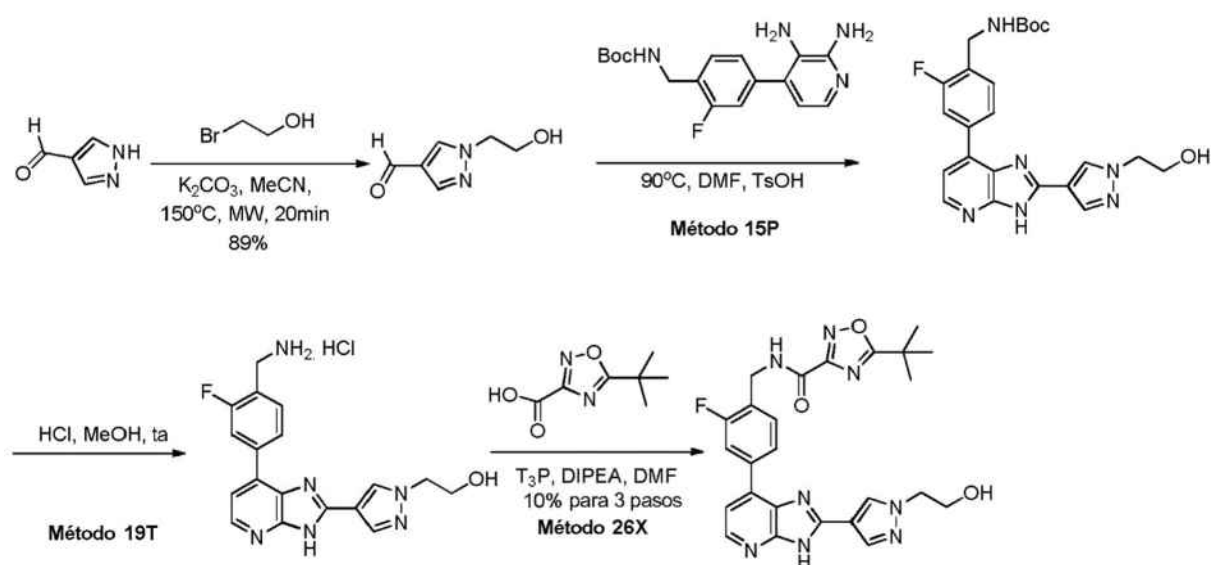
20

Método 37Y: 5-terc-Butil-N-([2-fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida:

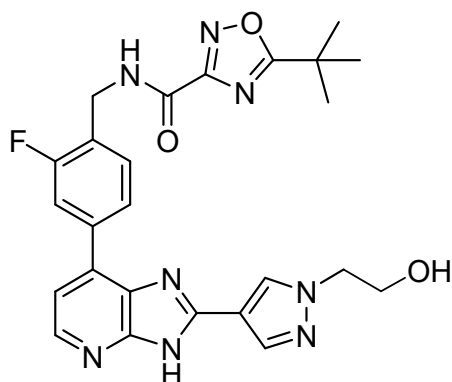
En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió [2-fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina (80 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv) en metanol (3 ml), al cual se adicionaron 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (44 mg, 0,22 mmol,

1,20 equiv) y TEA (93,80 mg, 0,93 mmol, 5,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 5 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: Gemini-NX 5u C18 110A, AXIA Packed 150 x 21,2 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con NH_4HCO_3 10 mM), 30% a 60% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-(2-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (10 mg, 9%) como sólido blanco. HPLC: 98,1% de pureza. MS: $m/z = 584,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,84 (br s, 1H), 9,56 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42-8,19 (m, 4H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,42-2,27 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Esquema de reacción 35



Ejemplo 70. 5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70)

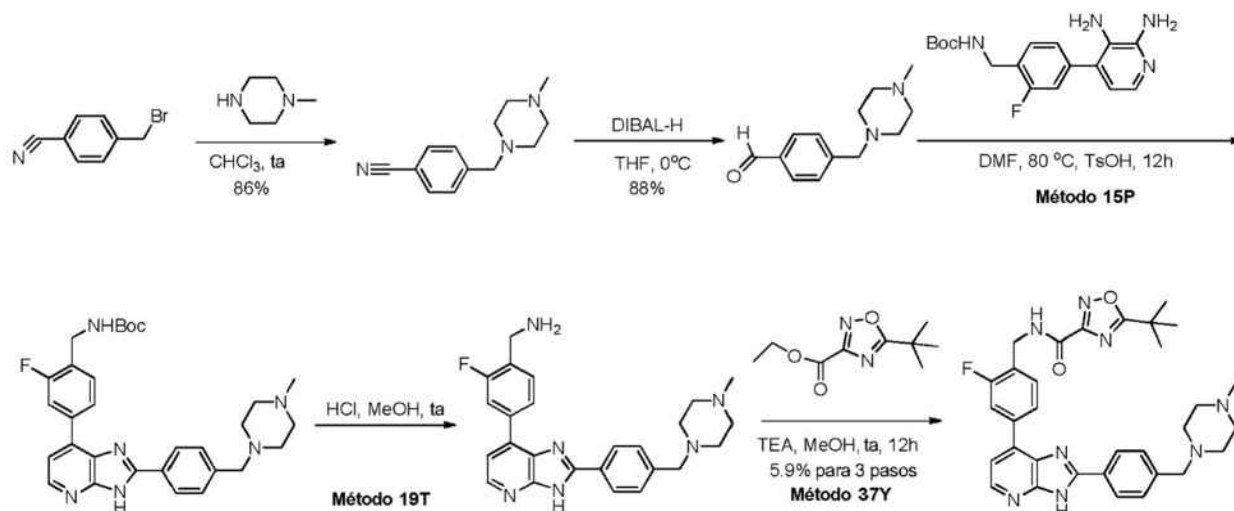
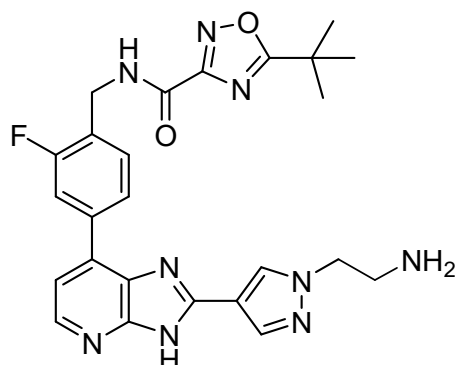


1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

En un tubo sellado de 30-mL, se mezclaron 1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 5,20 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (1,08 mg, 7,80 mmol, 1,50 equiv) y 2-bromoetan-1-ol (775,3 mg, 6,20 mmol, 1,19 equiv) en CH_3CN (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se irradió con microondas durante 40 min a 150°C . Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (1% a 5% de gradiente) para proporcionar 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (650 mg, 89%) como sólido amarillo. MS: $m/z = 140,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 10 mg (10% para 3 pasos) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbaldehído y ácido 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico usando el método 15P, 19T y 26X. HPLC: 97,2% de pureza. MS: $m/z = 505,1$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,31(s, 1H), 7,77-7,58 (m, 4H), 4,75-4,74 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Esquema de reacción 36Ejemplo 72. N-[(4-[2-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (72)1-[2-(1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

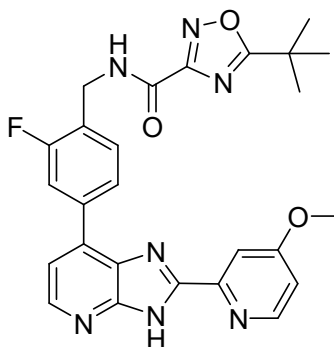
En un frasco de 30-mL, se mezclaron 1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g, 20,81 mmol, 1,00 equiv), 2-(2-bromoetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (6,3 g, 24,98 mmol, 1,20 equiv) y Cs_2CO_3 (13,5 g, 41,63 mmol, 2,00 equiv) en CH_3CN (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con microondas durante 40 min a 150°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1% a 50% de gradiente) para proporcionar 1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (800 mg, 14%) como un sólido blanco. MS: $m/z = 270,0$ $[M+H]^+$.

5-terc-Butil-N-[[4-(2-[1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-terc-butil-N-[[4-(2-[1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 150 mg (76% para 3 pasos) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]-carbamato de terc-butilo, 1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-4-carbaldehído y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo usando el método 19S, 19T y 37Y. MS: $m/z = 634,1$ $[M+H]^+$.

N-[(4-[2-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 10-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 5-terc-butil-N-[(4-[2-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (120 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv) en etanol (3 mL), al cual se adicionó hidrato de hidrazina (18,9 mg, 0,38 mmol, 2,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 2 h a 60°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (5% a 20% de gradiente) para proporcionar N-[(4-[2-[1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (10 mg, 10%) como un sólido blanco. HPLC: 99,3% de pureza. MS: $m/z = 504,2$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

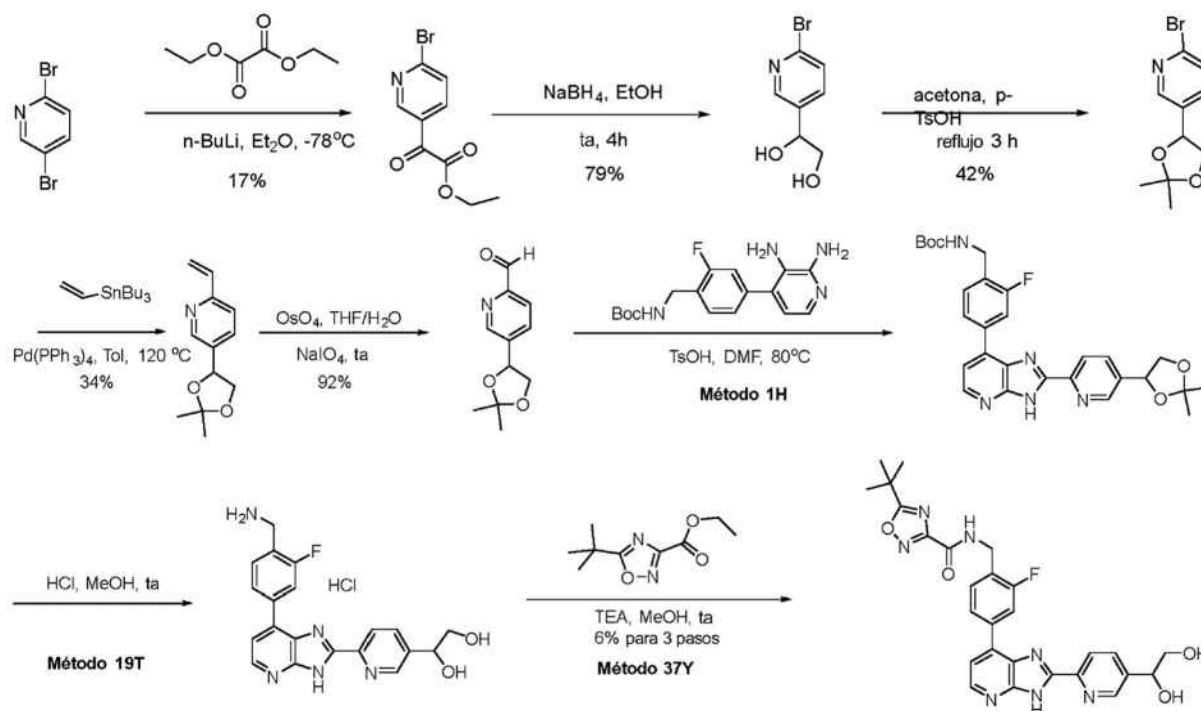
Ejemplo 75. 5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (75)N-[(2-Fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato

En un matraz de fondo redondo de 30-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvieron N-[(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil)metil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) y 4-metoxipiridina-2-carbaldehído (74 mg, 0,54 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a 130°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar N-[(2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo (130 mg, 64%) como sólido amarillo. MS: $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

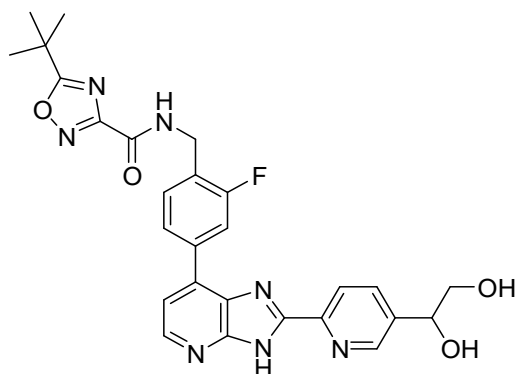
5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 15 mg (12% para 2 pasos) a partir de N-[(2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 19T y 37Y. HPLC: 99,3% de pureza. MS: $m/z = 502,1$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,11-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Esquema de reacción 39



Ejemplo 76. 5-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (76)



5 **2-(6-Bromopiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo**

A -78°C , en un matraz de fondo redondo de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 2,5-dibromopiridina (10 g, 42,2 mmol, 1,00 equiv) en Et₂O (200 mL), al cual se adicionó la solución de n-BuLi (1 M en THF, 21,23 mL, 212,3 mmol, 5,03 equiv) gota a gota. La solución resultante se adicionó a -78°C durante 1 h bajo nitrógeno, y entonces se adicionó oxalato de dietilo (8 mL, 38,32 mmol, 0,91 equiv) gota a gota. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 10 min, se calentó hasta 0°C y se agitó durante otras 2 h a 0°C . Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 50 mL de solución de NH₄Cl saturada y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 20% de gradiente) para proporcionar 2-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1,8 g, 17%) como aceite amarillo. MS: m/z = 258,2 [M+H]⁺.

15 **1-(6-Bromopiridin-3-il)etano-1,2-diol**

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 2-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1,8 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv) en etanol (20 mL), al cual se adicionó lentamente NaBH₄ (480 mg, 12,69 mmol, 1,82 equiv) a 0°C . La solución resultante entonces se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 15 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(6-bromopiridin-3-il)etano-1,2-diol (1,2 g, 79%) como un sólido amarillo. MS: m/z = 218,0 [M+H]⁺.

2-Bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridina

En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 1-(6-bromopiridin-3-il)etano-1,2-diol (900 mg, 4,13 mmol, 1,00 equiv) en acetona (15 mL), al cual se adicionó ptoluenosulfonato de piridinio (320 mg, 5,51 mmol, 1,33 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 3 h a 60°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 45 mL de diclorometano y se lavó con 10 mL de agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 2-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-piridina (450 mg, 42%) como un aceite amarillo. MS: $m/z = 258,1$ $[M+H]^+$.

5-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-etenilpiridina

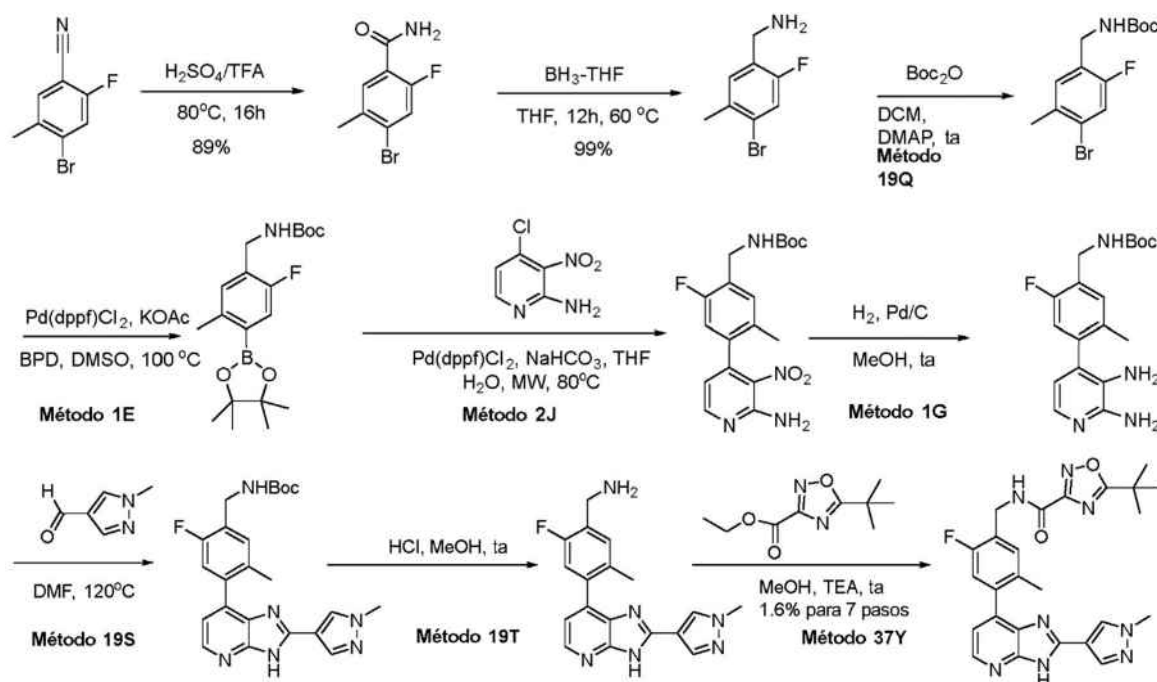
En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 2-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridina (150 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), tributil(etenil)estano (277 mg, 0,87 mmol, 1,48 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (67 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante la noche a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 30 mL de diclorometano y se lavó con 10 mL de agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-etenilpiridina (40 mg, 34%) como un aceite amarillo. MS: $m/z = 206,0$ $[M+H]^+$.

5-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-etenilpiridina

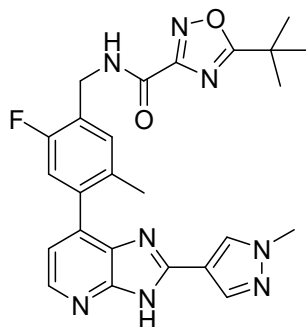
En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-etenilpiridina (300 mg, 1,46 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL) y agua (0,4 mL), al cual se adicionó solución de $NaIO_4$ (1,25 g, 5,84 mmol, 4,00 equiv) y OsO_4 (17 M en agua, 0,4 mL, 7,73 mmol, 5,29 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridina-2-carbaldehído (280 mg, 92%) como aceite negro. MS: $m/z = 208,0$ $[M+H]^+$.

5-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(1,2-dihidroxi-etil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(1,2-dihidroxi-etil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 5,5 mg (6% para 3 pasos) a partir de N-[(4-[2-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil)metil]carbamato de terc-butilo, 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridina-2-carbaldehído, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 1H, 19T y 37Y. HPLC: 98,3% de pureza. MS: $m/z = 532,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,90 (br s, 1H), 9,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,69-7,50 (m, 2H), 4,71 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,60-4,59 (m, 2H), 3,66-3,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Esquema de reacción 40

Ejemplo 77. 5-terc-butil-N-([2-fluoro-5-metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



4-Bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida

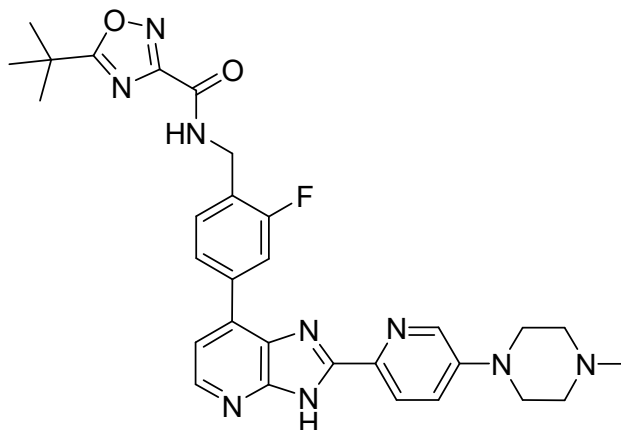
- 5 En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (5 g, 23,36 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de ácido sulfúrico (40 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante la noche a 80°C. Cuando la reacción se terminó, se diluyó con 200 mL de agua/hielo y ocurrió la precipitación. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se enjuagó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (4,8 g, 89%) como un sólido blanco. MS: m/z = 232,1 $[M+H]^+$.
- 10 5-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-etenilpiridina

- En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzamida (2,14 g, 9,22 mmol, 1,00 equiv) en THF (920 mL), al cual se adicionó la solución de BH_3 (1M en THF, 20,9 mL, 209 mmol, 22,66 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición lenta de 5 mL de solución de cloruro de hidrógeno (6 N) y el valor pH de la mezcla resultante se ajustó a 9 usando $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanamina (2,0 g, 99%) como un aceite amarillo claro. MS: m/z = 218,1 $[M+H]^+$.
- 15

5-terc-butil-N-([2-fluoro-5-metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

- 20 Se preparó 5-terc-butil-N-([2-fluoro-5-metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 15 mg (1,6% para 7 pasos) a partir de (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-metanamina, dicarbonato de di-terc-butilo, 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 19Q, 1E, 2J, 1G, 19S, 19T y 37Y. HPLC: 99,8% de pureza. MS: m/z = 489,1 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,30 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).
- 25

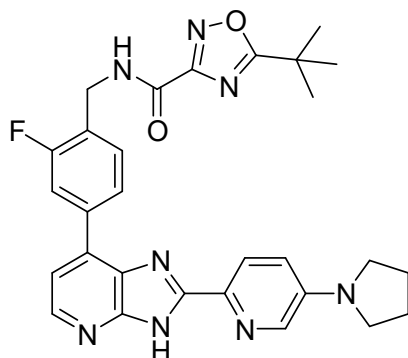
Ejemplo 79. 5-terc-Butil-N-([2-fluoro-4-[2-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (79)



- 30 Se preparó 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 13 mg (7,2% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, 1-metilpiperazina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el

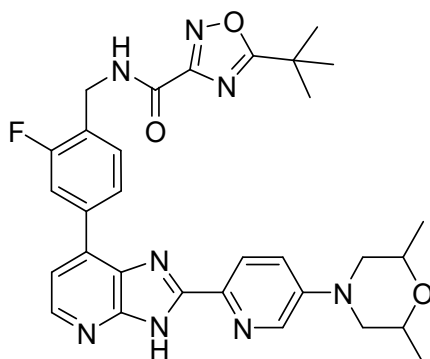
método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 99,1% de pureza. MS: m/z = 570,4 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25-7,90 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 80. 5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (80)



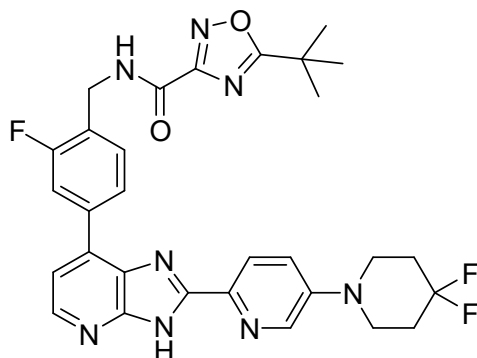
Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 10 mg (4% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, pirrolidina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]-metil]carbamato de terc-butilo y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 92,0% de pureza. MS: m/z = 541,4 $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,42 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 2H), 8,29-8,26 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,10-7,09 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 4H), 2,01-2,00 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 81. 5-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (81)



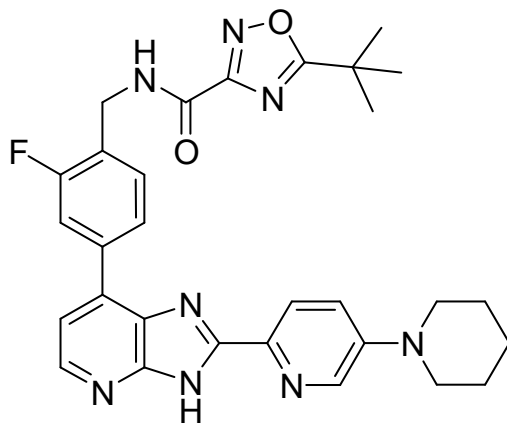
Se preparó 5-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 30 mg (13,8% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, 2,6-dimetilmorfolina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 97,8% de pureza. MS: m/z = 585,3 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,57 (s, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 8,27-8,16 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 3H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,18 (m, 6H).

Ejemplo 82. 5-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (82)



Se preparó 5-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 20 mg (12,3% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 96,5% de pureza. MS: $m/z = 591,1$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,65 (br s, 1H), 9,59-9,48 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,39-8,11(m, 4H), 7,64-7,48 (m, 3H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,59-3,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 4H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,43(s, 9H).

Ejemplo 83. 5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil) metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (83)

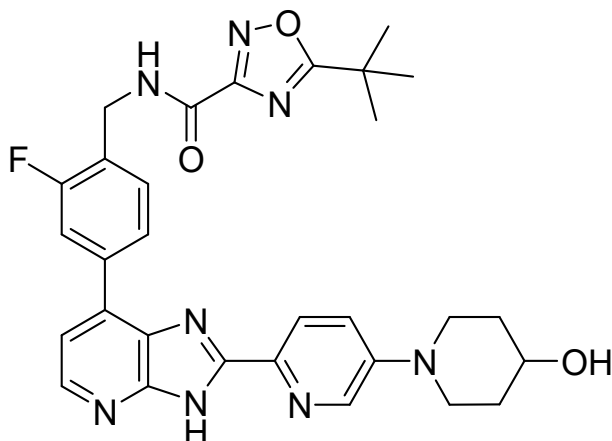


10

Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 20 mg (7% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, piperidina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 98,9% de pureza. MS: $m/z = 555,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57-9,54 (m, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 8,26-8,11 (m, 3H), 7,60-7,45 (m, 3H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,40-3,39 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 6H), 1,43(s, 9H).

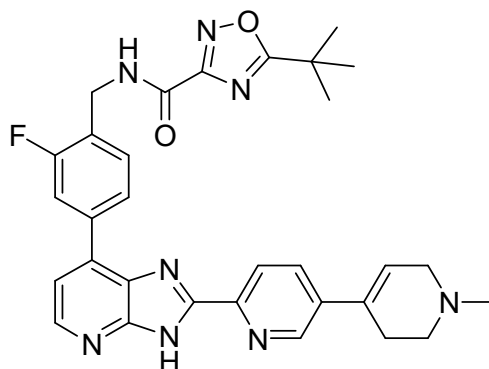
15

Ejemplo 84. 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (84)



Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 18 mg (13% para 4 pasos) a partir de 5-fluoropiridina-2-carbaldehído, piperidin-4-ol, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 15O, 15P, 19T y 37Y. HPLC: 96,7% de pureza. MS: m/z = 571,3 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 2H), 8,28-8,16 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 4,61-4,60 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,12-1,61 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 12H).

Ejemplo 85. 5-terc-Butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; ácido trifluoroacético (85)

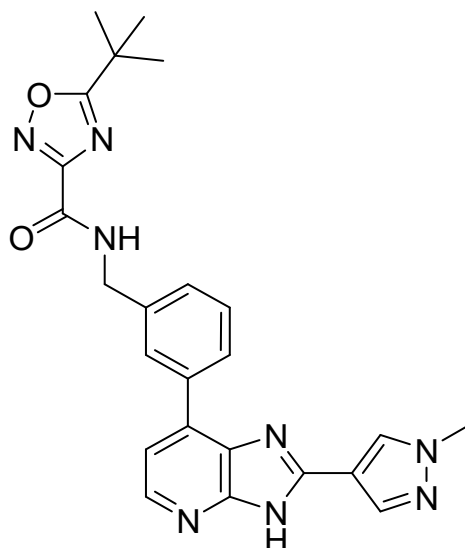


10

15

Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; ácido trifluoroacético 3 mg (0,8% para 4 pasos) a partir de 5-bromopiridina-2-carbaldehído, 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]-metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 1F, 15O, 19T y 37Y. HPLC: 96,0% de pureza. MS: m/z = 567,4 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,92 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 9,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,95-8,88 (m, 1H), 8,48-8,28 (m, 3H), 8,26-8,09 (m, 2H), 7,68-7,51 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,92-3,91 (s, 2H), 3,44-3,31 (m, 3H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

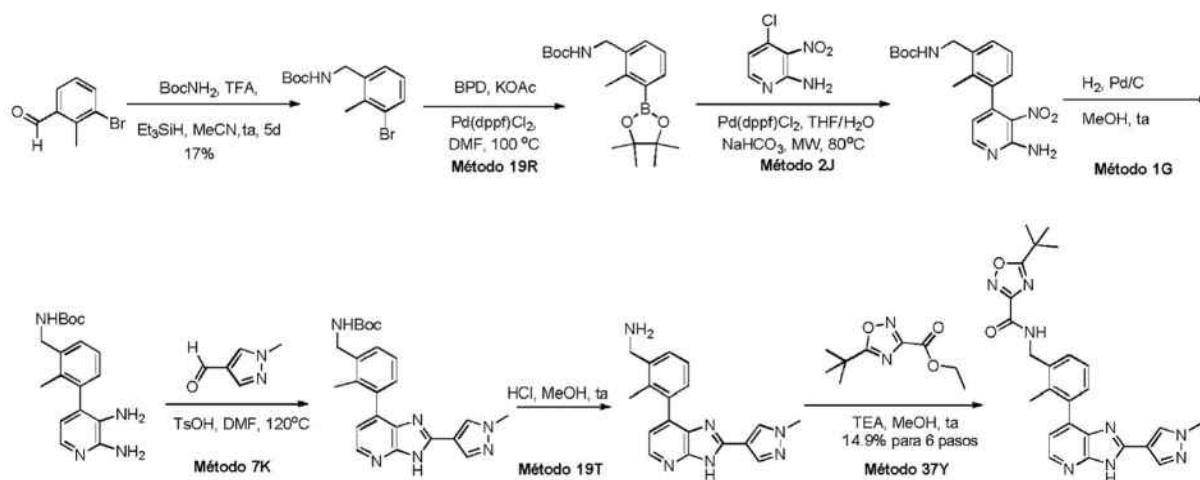
Ejemplo 87. 5-terc-Butil-N-([3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (87)



5

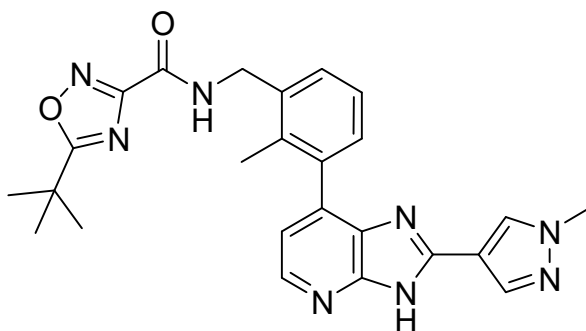
Se preparó 5-terc-butil-N-([3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 31,4 mg (1,2% para 7 pasos) a partir de (3-bromofenil)metanamina, dicarbonato de di-terc-butilo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 19Q, 19R, 2J, 1G, 19S, 19T y 37Y. HPLC: 99,8% de pureza. MS: m/z =557,1 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO): δ 13,33 (br s, 1H), 9,58-9,54 (m, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 4,60-4,58 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Esquema de reacción 41



10

Ejemplo 88. 5-terc-Butil-N-([2-metil-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (88)

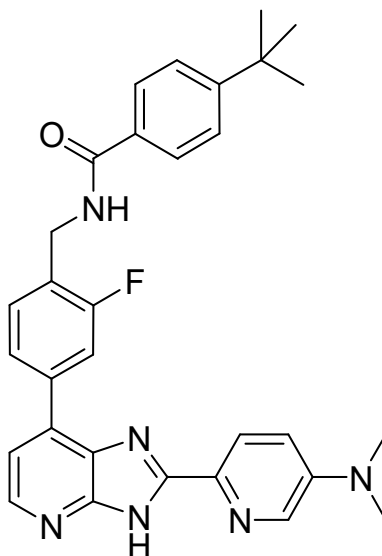


N-[(3-Bromo-2-metilfenil)metil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 3-bromo-2-metilbenzaldehído (2 g, 10,0 mmol, 0,34 equiv) en acetonitrilo (24 mL), al cual se adicionaron carbamato de terc-butilo (3,5 g, 29,88 mmol, 1,00 equiv), Et₃SiH (3,5 g, 30,10 mmol, 1,01 equiv) y ácido trifluoroacético (940 mg, 8,24 mmol, 0,28 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[(3-bromo-2-metilfenil)metil]-carbamato de terc-butilo (1,5 g, 17%) como sólido amarillo.

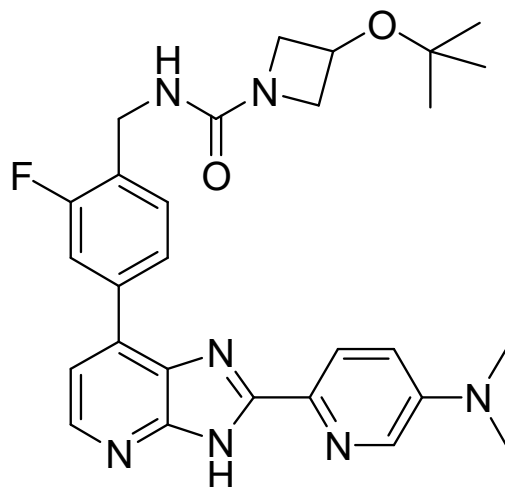
5-terc-Butil-N-([2-metil-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó 5-terc-butil-N-([2-metil-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 40,5 mg (14,9% para 6 pasos) a partir de N-[(3-bromo-2-metilfenil)metil]carbamato de terc-butilo, 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato usando el método 19Q, 19R, 2J, 1G, 7K, 19T y 37Y. HPLC: 98,2% de pureza. MS: m/z = 471,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (br s, 1H), 12,55 (br s, 1H), 9,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,48-8,33 (m, 2H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,48-7,21 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 3H), 2,14-2,13 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 89. 4-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-benzamida (89)

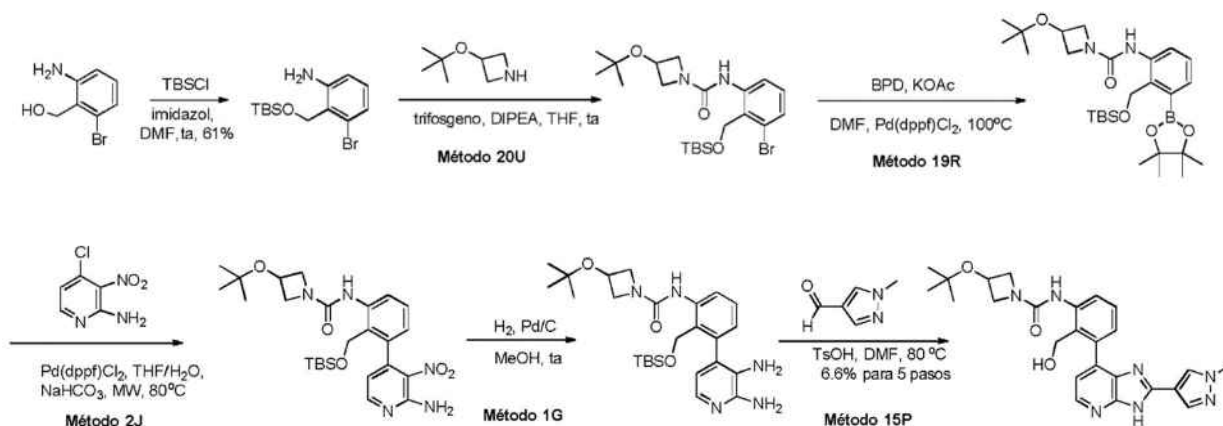
Se preparó 4-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)-metil]benzamida 20 mg (7,3% para 3 pasos) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-(dimetilamino)piridina-2-carbaldehído, cloruro de 4-terc-butilbenzoilo usando el método 7K, 19T y 22V. HPLC: 98,9% de pureza. MS: m/z = 523,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,48 (br s, 1H), 9,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 8,23-8,11 (m, 3H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 90. 3-(terc-Butoxi)-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)-metil]azetidina-1-carboxamida (90)

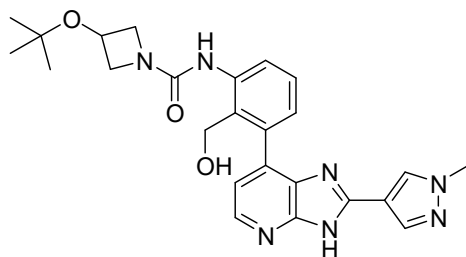


Se preparó 3-(terc-butoxi)-N-[(4-[2-[5-(dimetil-amino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]azetidina-1-carboxamida 20 mg (14,0%) a partir de (6-[7-[4-(aminometil)-3-fluorofenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N,N-dimetilpiridin-3-amina y 3-(terc-butoxi)-azetidina usando el método 23W. HPLC: 97,5% de pureza. MS: $m/z = 518,2 [M+H]^+$.
 5 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,48 (s, 1H), 8,33 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 3H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,32-4,31 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 1,12 (s, 9H).

Esquema de reacción 42



10 Ejemplo 91. 3-(terc-Butoxi)-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-azetidina-1-carboxamida (91)



4-terc-Butil-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]benzamida

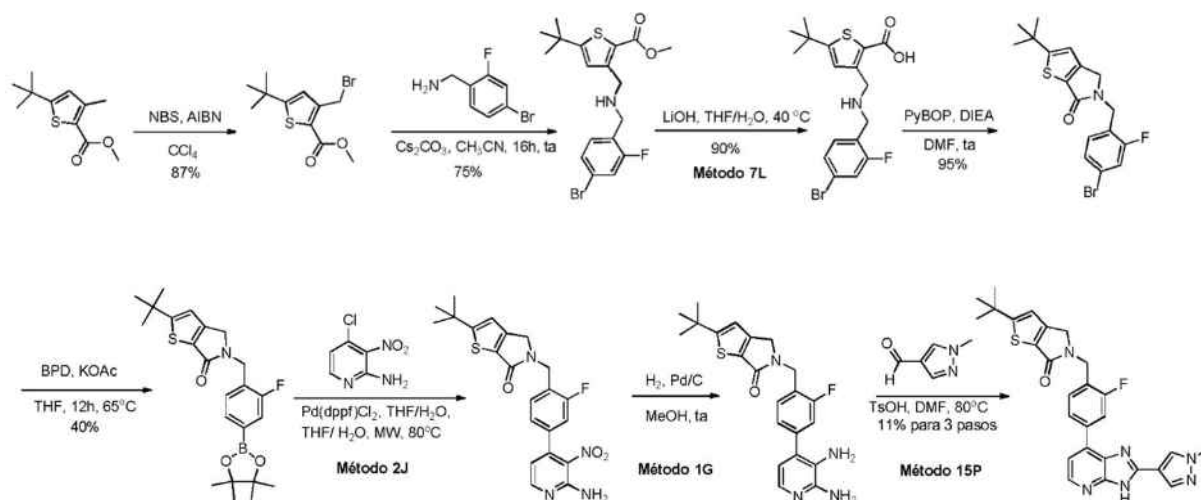
15 A 0°C, en un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvieron (2-amino-6-bromofenil)metanol (950 mg, 4,70 mmol, 1,00 equiv) e imidazol (1,01 g, 14,09 mmol, 3,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 mL), al cual se adicionó TBSCl (1,49 g, 9,39 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 30 mL de acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera (4 x 10 mL), y entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato

de etilo en éter de petróleo (5% a 25% de gradiente) para proporcionar 3-bromo-2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]anilina (0,95 g, 61%) como un aceite marrón. MS: m/z = 316,2 $[M+H]^+$.

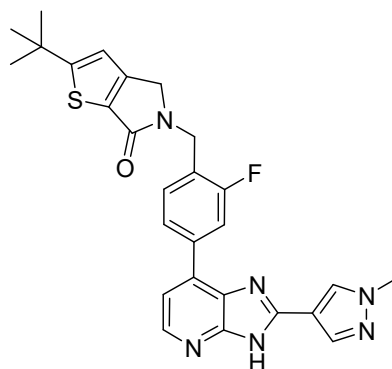
3-(terc-Butoxi)-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]azetidina-1-carboxamida

Se preparó 3-(terc-butoxi)-N-[2-(hidroximetil)-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]azetidina-1-carboxamida 20 mg (6,6% para 5 pasos) a partir de 3-bromo-2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]anilina, 3-(terc-butoxi)azetidina, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), 4-cloro-3-nitro-piridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 20U, 19R, 2J, 1G y 15P. HPLC: 96,1% de pureza. MS: m/z = 476,1 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,45 (br s, 1H), 8,59-8,25 (m, 3H), 8,22-8,01 (m, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 1H), 7,15-7,14 (n, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,65 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

Esquema de reacción 43



Ejemplo 92. 2-terc-Butil-5-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (92)



3-(Bromometil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió 5-terc-butil-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,71 mmol, 1,00 equiv) en CCl_4 (40 mL), al cual se adicionaron NBS (1,01 g, 5,67 mmol, 1,20 equiv) y AIBN (77,34 mg, 0,47 mmol, 0,10 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a 90°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 30 mL de acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera (4 x 10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 87%) como aceite amarillo.

3-[[[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]amino]metil]-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 3-(bromometil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo (700 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (10 mL), al cual se adicionaron (4-bromo-2-fluorofenil)-metanamina (1,47 g, 7,21 mmol, 3,00 equiv) y Cs_2CO_3 (861,53 mg, 2,64 mmol, 1,10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró

bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo (750 mg, 75%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 414,0$ $[M+H]^+$.

Ácido 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxílico

- 5 Se preparó ácido 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxílico 700 mg (90%) a partir de 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo usando el método 7L.

Ácido 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxílico

- 10 En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se disolvió ácido 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxílico (700 mg, 1,46 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), al cual se adicionaron PyBOP (591,4 mg, 1,14 mmol, 1,30 equiv) y DIEA (339 mg, 2,62 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 30 mL de acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera (4 x 10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 25% de gradiente) para proporcionar 5-[[4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2-terc-butil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (700 mg, 95%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 381,2$ $[M+H]^+$.

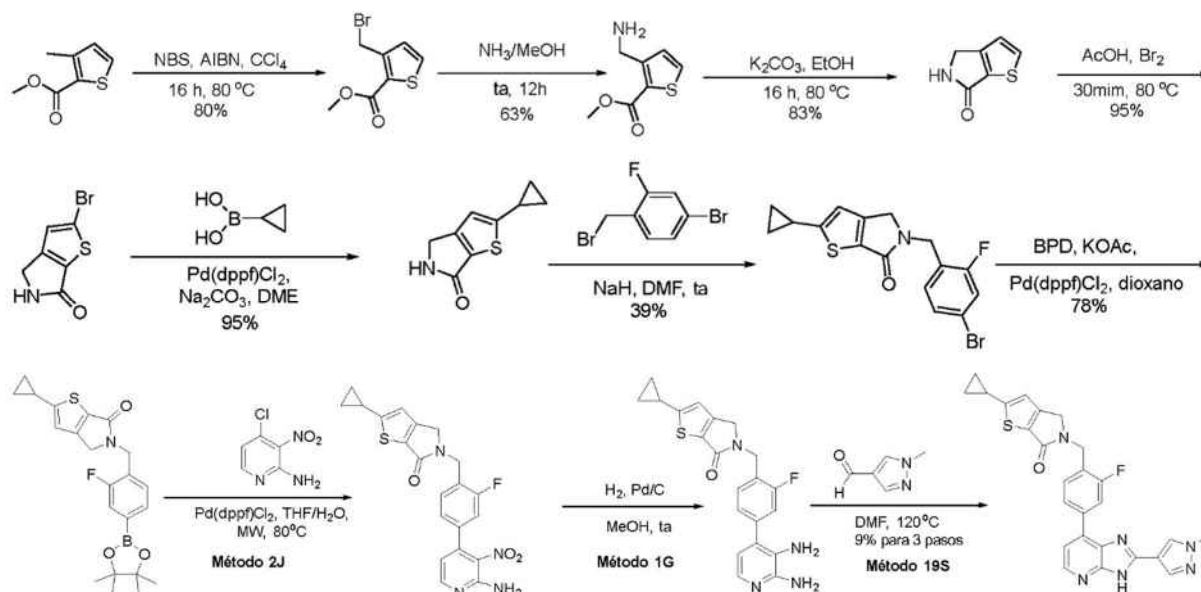
Ácido 3-(((4-bromo-2-fluorofenil)metil)-amino)metil)-5-terc-butiltiofeno-2-carboxílico

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 5-[[4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2-terc-butil-4H, 5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (700 mg, 1,74 mmol, 1,00 equiv) 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (557,98 mg, 2,09 mmol, 1,20 equiv), KOAc (359,40 mg, 3,48 mmol, 2,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (149,53 mg, 0,18 mmol, 0,10 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a 70°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para proporcionar 2-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (300 mg, 40%) como un sólido amarillo.

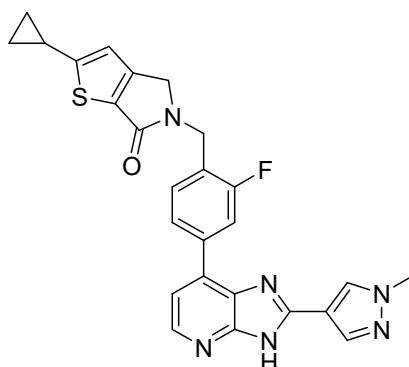
2-terc-Butil-5-[[2-fluoro-4-[(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

- 30 Se preparó 2-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-[(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona 23 mg (11% para 3 pasos) a partir de 2-terc-butil-5-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 2J, 1G y 15P. HPLC: 98,9% de pureza. MS: $m/z = 501,1$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (s, 1H), 8,30-8,29 (m, 2H), 8,17-8,14 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Esquema de reacción 44



Ejemplo 93. 2-Ciclopropil-5-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-4H, 5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (93)



3-(Bromometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (10g, 64,02 mmol, 1,00 equiv) en CCl_4 (120 mL), al cual se adicionaron NBS (17,09 g, 96,03 mmol, 1,50 equiv) y AIBN (2,103 g, 12,81 mmol, 0,20 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 16 h a 80°C. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 50 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 30% de gradiente) para proporcionar 3-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (12 g, 80%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 235,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(Aminometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 3-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (7 g, 29,77 mmol, 1,00 equiv) en la solución de NH_3 en metanol (7N, 100 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(aminometil)-tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,2 g, 63%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 172,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4H,5H,6H-Tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

En un matraz de fondo redondo de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 3-(aminometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,2 g, 12,85 mmol, 1,0 equiv) en metanol (300 mL), al cual se adicionó carbonato de potasio (3,552 g, 25,70 mmol, 2,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante 16 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (5% a 10% de gradiente) para proporcionar 4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (1,1 g, 62%) como un sólido blanco.

2-Bromo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (1 g, 7,19 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de agua (2 mL) y AcOH (10 mL), a la cual se adicionó Br_2 (1,72 g, 10,78 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (5% a 10% de gradiente) para proporcionar 2-bromo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona 1,3 g (83%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 218,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Ciclopropil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

En un tubo sellado de 30-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 2-bromo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (1,200 g, 5,50 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (567 mg, 6,60 mmol, 1,20 equiv), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (403 mg, 0,55 mmol, 0,10 equiv) y carbonato de potasio (1,521 g, 11,01 mmol, 2,00 equiv) en éter dimetilico de etilenglicol (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 80°C. Después de que la reacción se terminó y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 60 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (5% a 10% de gradiente) para proporcionar 2-ciclopropil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (950 mg, 95%) como un sólido amarillo. MS: $m/z = 180,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-2-ciclopropil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

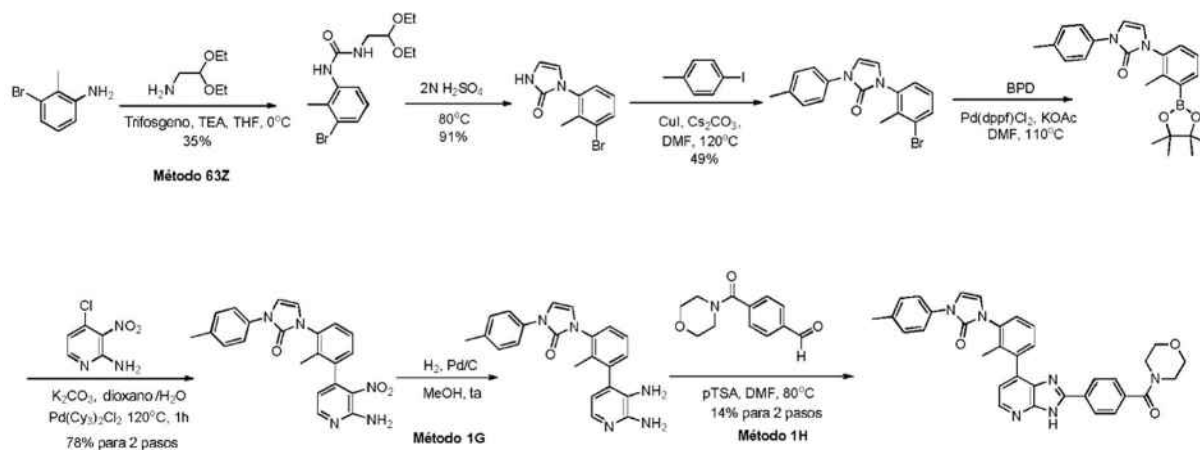
A 0°C, en un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se disolvió 2-ciclopropil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (1,000 g, 5,58 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL), al cual se
 5 adicionó lentamente hidruro de sodio (60% en aceite, 245 mg, 6,13 mmol, 1,10 equiv). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se adicionó por 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,644 g, 6,14 mmol, 1,10 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 50% de gradiente) para
 10 proporcionar 5-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-2-ciclopropil-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (800 mg, 39%) como un sólido amarillo. MS: m/z = 366,1 $[M+H]^+$.

2-Ciclopropil-5-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

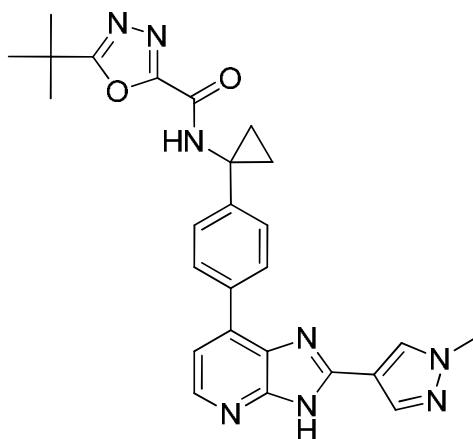
En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se mezclaron 5-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-2-ciclopropil-4H, 5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (800 mg, 2,18 mmol, 1,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (832. mg, 3,28 mmol, 1,50 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (159,8 mg, 0,22 mmol, 0,10 equiv) y carbonato de potasio (603. mg, 4,37 mmol, 2,00 equiv) en dioxano (20 mL). La mezcla resultante entonces se agitó durante 16 h a 100°C. Después de que la reacción se terminó y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 10% de gradiente) para proporcionar 2-ciclopropil-5-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona (700 mg, 78%) como un sólido amarillo.

2-Ciclopropil-5-[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona

Se preparó 2-ciclopropil-5-[[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona 20 mg (9% para 3 pasos) a partir de 2-ciclopropil-5-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-6-ona, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 2J, 1G y 19S. HPLC: 97,7% de pureza. MS: m/z = 485,1 $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,41 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

Esquema de reacción 45

Ejemplo 97: (1-{4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (97)



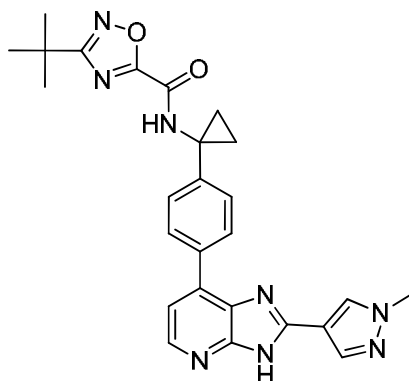
{1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

5 A un frasco de 20 mL con una barra agitadora se adicionaron 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)ciclopropanamina (150,00 mg; 0,58 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (98,49 mg; 0,58 mmol; 1,00 eq.), anhídrido propilfosfónico (50% en DMF) (0,43 ml; 0,72 mmol; 1,25 eq.), y DIPEA (0,29 ml; 1,74 mmol; 3,00 eq.) en DCM (5,00 ml; 78,00 mmol; 134,76 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la
10 mezcla de reacción se adicionó 10 mL DCM y la mezcla de reacción se lavó con 20 mL de HCl acuoso 2N, 20 mL de NaOH acuoso 2N, y 20 mL de salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró, y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (columna KP-sil, 25g; 5-50% EtOAc/ hexanos 15 CV). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron para proporcionar 30 mg (13%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 82% de pureza. MS: 412 [M+H]⁺.

(1-{4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

15 A un tubo de reacción de 10 mL con una barra agitadora se adicionaron 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (20,00 mg; 0,07 mmol; 1,00 eq.), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (30,91 mg; 0,08 mmol; 1,10 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (5,58 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionaron fosfato de potasio 1M, (0,14 ml; 0,14 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio
20 dibásico 1M (0,14 ml; 0,14 mmol; 2,00 eq.), y ACN (1,00 ml; 19,15 mmol; 280,24 eq.) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 110°C durante 2h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (10g de columna KP-si; 2-10% de MeOH/CH₂Cl₂ 15 CV). Se concentraron las fracciones que contienen el producto bajo presión reducida y se secaron para proporcionar 16 mg (49%) del compuesto del título como un sólido
25 beige. HPLC: 94% de pureza. MS: 483 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 – 8,20 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (s, 4H).

Ejemplo 98: (1-{4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (98)

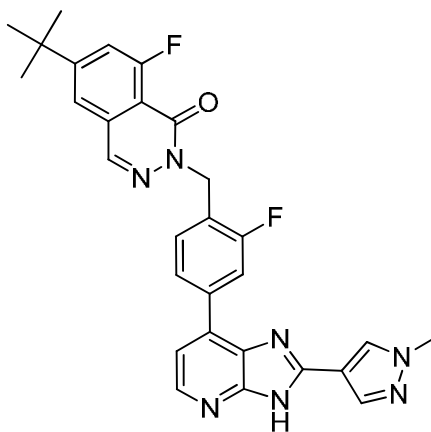


{1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropil}-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanamina (150,00 mg; 0,58 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (98,49 mg; 0,58 mmol; 1,00 eq.), anhídrido propilfosfónico (0,43 ml; 0,72 mmol; 1,25 eq.), y DIPEA (0,29 ml; 1,74 mmol; 3,00 eq.) en DCM (5,00 ml; 78,00 mmol; 134,76 eq.) para proporcionar 108 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 84% de pureza. MS: 412 [M+H]⁺.

(1-{4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridina (40,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclo-propil}-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (67,44 mg; 0,16 mmol; 1,20 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (ii) (11,16 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,27 ml; 0,27 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,27 ml; 0,27 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,00 ml; 38,29 mmol; 280,24 eq.) para proporcionar 35 mg (53%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 94% de pureza. MS: 483 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 – 8,20 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,41 – 1,37 (m, 13H).

Ejemplo 99: 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-2H-ftalazina-1-ona (99)2-(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazina-1-ona

A un frasco de reacción de 20 mL con barra agitadora se adicionaron 6-(*terc*-butil)-8-fluoroftalazina-1(2h)-ona (200,00 mg; 0,91 mmol; 1,00 eq.), bromuro de 4-bromo-2-fluorobencil (267,63 mg; 1,00 mmol; 1,10 eq.), y carbonato de cesio (591,75 mg; 1,82 mmol; 2,00 eq.) en ACN (6,00 ml; 114,88 mmol; 126,50 eq.). El frasco de reacción se selló y se calentó a 80°C durante la noche. Se concentró y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (columna KP-sil, 10g; 5-50% EtOAc/hexanos 15 CV). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron para proporcionar 218 mg (59%) del compuesto del título como un sólido naranja. HPLC: 97% de pureza. MS: 408 [M+H]⁺

6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-ftalazina-1-ona

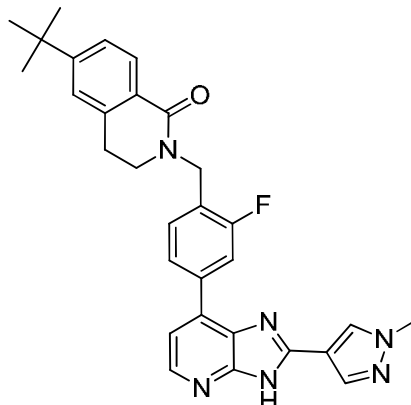
A un frasco de reacción de 10 mL con una barra agitadora se adicionaron 2-(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (124,71 mg; 0,49 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (25,42 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (23,41 mg; 0,05 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (72,30 mg; 0,74 mmol; 3,00 eq.). El frasco se selló y se hizo fluir con Ar. A esto se adicionó dioxano (2,00 ml; 23,47 mmol; 95,59 eq.) mediante jeringa. La mezcla de reacción se desgasificó con Ar y luego se calentó a 65°C durante la noche con agitación. Se cargó directamente en la muestra de 25g de KP-sil y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (KP-sil, 25g; 0%-50% de EtOAc/hex 15 CV). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron en bomba para proporcionar 106 mg (95%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 64% de pureza. MS: 455 [M+H]⁺.

6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-2H-ftalazin-1-ona

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridina (50,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-ftalazin-1-ona (96,99 mg; 0,21 mmol; 1,25 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (13,95 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 280,24 eq.) para dar 53 mg (59%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 97% de pureza. MS: 526 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H),

8,51 – 8,40 (m, 2H), 8,31 – 8,21 (m, 2H), 8,16 – 8,07 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (dt, $J = 13,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,41 (td, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 1,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 9H).

Ejemplo 100: 6-*terc*-Butil-2-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (100)



2-(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-6-*terc*-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando 6-*terc*-butil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2h)-ona (125,00 mg; 0,61 mmol; 1,00 eq.), bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (181,22 mg; 0,68 mmol; 1,10 eq.), y carbonato de cesio (0,05 ml; 0,68 mmol; 1,10 eq.) en ACN (5,00 ml; 95,73 mmol; 155,68 eq.) para proporcionar 58 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 92% de pureza. MS: 391 [M+H]⁺.

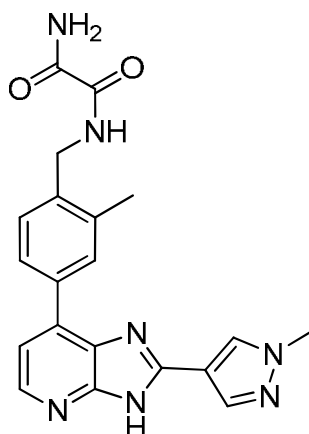
6-*terc*-Butil-2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando 2-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-6-*terc*-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (45,00 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (58,56 mg; 0,23 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (11,93 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (10,99 mg; 0,02 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (33,95 mg; 0,35 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (2,00 ml; 23,47 mmol; 203,57 eq.) para proporcionar 40 mg (79%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 88% de pureza. MS: 438 [M+H]⁺.

6-*terc*-Butil-2-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (25,00 mg; 0,09 mmol; 1,00 eq.), 6-*terc*-Butil-2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (42,95 mg; 0,10 mmol; 1,15 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (6,97 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.) fosfato de potasio, dibásico 1M (0,17 ml; 0,17 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,17 ml; 0,17 mmol; 2,00 eq.), y ACN para proporcionar 18 mg (41%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 99% de pureza. MS: 509 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 101: N-[2-Metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-oxalamida (101)



4-Bromo-2-metil-bencilamida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]-oxadiazol-5-carboxílico

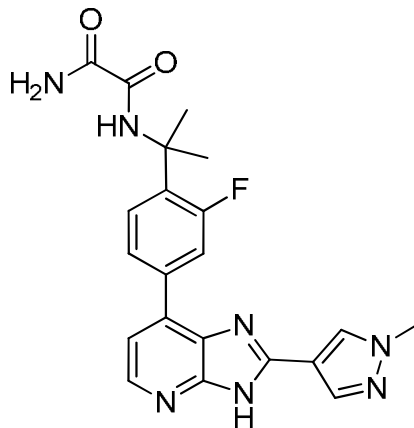
Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (200,00 mg; 1,00 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (170,10 mg; 1,00 mmol; 1,00 eq.), 50% anhídrido propilfosfónico en DMF (0,74 ml; 1,25 mmol; 1,25 eq.), DIPEA (0,50 ml; 3,00 mmol; 3,00 eq.), y DCM (8,00 ml; 124,80 mmol; 124,85 eq.) para proporcionar 161 mg (46%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. HPLC: 100% de pureza. MS: 353 [M+H]⁺.

2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilamida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando 4-bromo-2-metil-bencilamida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (160,00 mg; 0,45 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (230,71 mg; 0,91 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (47,02 mg; 0,05 mmol; 0,10 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (43,31 mg; 0,09 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (133,74 mg; 1,36 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (4,00 ml; 46,94 mmol; 103,34 eq.) para proporcionar 122 mg (67%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 66% de pureza. MS: 400 [M+H]⁺.

N-{2-Metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-oxalamida

A un tubo de reacción de 10 mL con barra agitadora se adicionaron 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (60,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilamida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (122,76 mg; 0,31 mmol; 1,50 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(ii) (16,74 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A la mezcla de reacción se adicionó fosfato de potasio, dibásico 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 233,54 eq.) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con Ar y se calentó a 130°C durante 1h en reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró. Se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (10g de columna KP-sil; 2-10% de MeOH/CH₂Cl₂ 20 CV). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron en bomba para proporcionar 28 mg (35%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 100% de pureza. MS: 390 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 9,22 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 102: N-(1-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-oxalamida (102)[1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

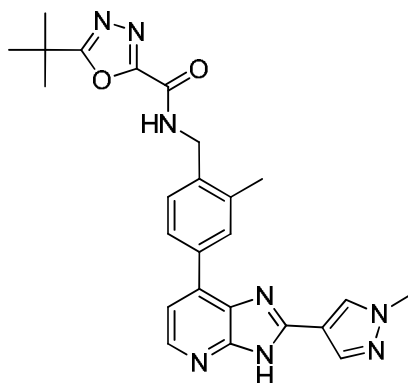
Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 2-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (146,64 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), 50% anhídrido propilfosfónico en DMF (0,64 ml; 1,08 mmol; 1,25 eq.), y DIPEA (0,43 ml; 2,59 mmol; 3,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 124,80 mmol; 144,83 eq.) para proporcionar 132 mg (40%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC: 100% de pureza. MS: 385 [M+H]⁺.

{1-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-metil-etil}-amida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando [1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (130,00 mg; 0,34 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (171,83 mg; 0,68 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (35,02 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (32,26 mg; 0,07 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (99,61 mg; 1,01 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (3,00 ml; 35,21 mmol; 104,06 eq.) para proporcionar 125 mg (86%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 65% de pureza. MS: 431 [M+H]⁺.

N-(1-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-oxalamida

Preparado por el método análogo al compuesto 101 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (55,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), {1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-metil-etil}-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (121,55 mg; 0,28 mmol; 1,50 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (ii) (15,34 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,38 ml; 0,38 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (0,38 ml; 0,38 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 254,77 eq.) para proporcionar 43 mg (54%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 100% de pureza. MS: 422 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 – 7,95 (m, 4H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).

Ejemplo 103: 2-Metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (103)4-Bromo-2-metil-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (200,00 mg; 1,00 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (170,10 mg; 1,00 mmol; 1,00 eq.), 50% de anhídrido propilfosfónico en DMF (0,74 ml; 1,25 mmol; 1,25 eq.), y DIPEA (0,50 ml; 3,00 mmol; 3,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 124,80 mmol; 124,85 eq.) para proporcionar 175 mg (50%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. HPLC: 100% de pureza. MS: 353 [M+H]⁺.

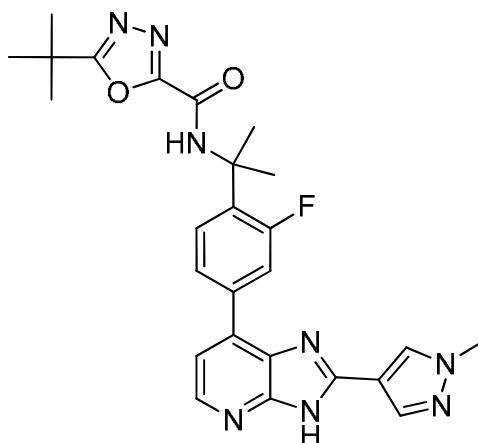
2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando 4-bromo-2-metil-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (170,00 mg; 0,48 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (245,12 mg; 0,97 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (49,96 mg; 0,05 mmol; 0,10 eq.), dicitlohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (46,02 mg; 0,10 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (142,10 mg; 1,45 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (4,50 ml; 52,81 mmol; 109,42 eq.) para proporcionar 213 mg (111%) del compuesto del título como un aceite amarillo. HPLC: 78% de pureza. MS: 400 [M+H]⁺.

2-Metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (60,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (122,76 mg; 0,31 mmol; 1,50 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (16,74 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 233,54 eq.) para proporcionar 61 mg (63%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 96% de pureza. MS: 471 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 9,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,30 – 8,23 (m, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 104: (1-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-amida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (104)



[1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-*tert*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

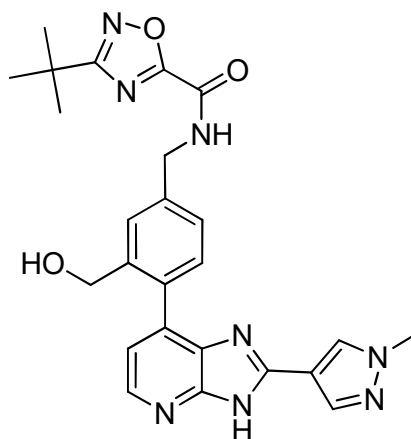
Preparado por el método análogo al compuesto 97,1 usando 2-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-*tert*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (146,64 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), 50% de anhídrido propilfosfónico en DMF (0,64 ml; 1,08 mmol; 1,25 eq.), y DIPEA (0,43 ml; 2,59 mmol; 3,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 124,80 mmol; 144,83 eq.) para proporcionar 113 mg (34%) del compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC: 94% de pureza. MS: 385 [M+H]⁺.

Preparado por el método análogo al compuesto 99,2 usando [1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-*tert*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (110,00 mg; 0,29 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (145,39 mg; 0,57 mmol; 2,00 eq.), aducto tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (29,63 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (27,29 mg; 0,06 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (84,29 mg; 0,86 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (3,00 ml; 35,21 mmol; 122,99 eq.) para proporcionar 123 mg (100%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 90% de pureza. MS: 432 [M+H]⁺.

(1-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-amida del ácido 5-*tert*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (55,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), {1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-metil-etil}-amida del ácido 5-*tert*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (121,55 mg; 0,28 mmol; 1,50 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (15,34 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.) fosfato de potasio, dibásico 1M (0,38 ml; 0,38 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,38 ml; 0,38 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 254,77 eq.) para proporcionar 49 mg (52%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 100% de pureza. MS: 503 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,24 – 8,12 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,80 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 105: 3-Hidroximetil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (105)

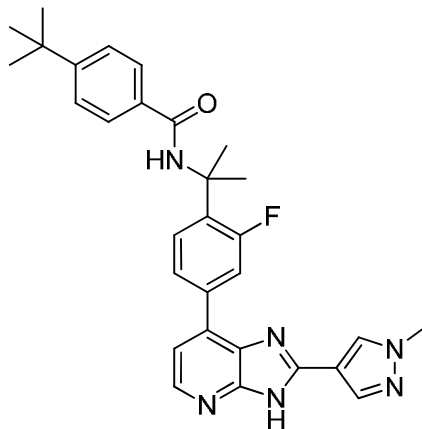


(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

A un frasco de reacción de 20 mL con una barra agitadora se adicionó 2,1-benzoxaborol-5-metanamina, 1,3-dihidro-1-hidroxi- (200,00 mg; 1,23 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (261,02 mg; 1,53 mmol; 1,25 eq.) y PyBrop (715,08 mg; 1,53 mmol; 1,25 eq.). El frasco se selló y se hizo fluir con Ar. A esta mezcla se adicionó DMF (8,00 ml; 103,76 mmol; 84,55 eq.) y *n,n*-diisopropiletilamina (610,00 µl; 3,68 mmol; 3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y entonces se vertió en 30 mL de agua. La mezcla se extrajo con 20 mL de EtOAc (3x), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. Se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (25g de columna PF-Sil 15 µm, 2-10% de MeOH/CH₂Cl₂ 15 CV. 40 mL/min). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron para proporcionar 180 mg (47%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. HPLC: 95% de pureza. MS: 316 [M+H]⁺.

3-Hidroxi-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

A un tubo de reacción de 10 mL con barra agitadora se adicionaron 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridina (60,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (96,88 mg; 0,31 mmol; 1,50 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (16,74 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A la mezcla de reacción se adicionó fosfato de potasio, dibásico 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,41 ml; 0,41 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 233,54 eq.) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con Ar y se calentó a 130°C durante 1h en reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró. Se purificó por HPLC. (Interchim HPLC preparativa: C-18 (10µm), 30x150 mm, NH₄OH al 0,1% modificado fases móviles (A = agua, B = ACN), Método 35% de ACN isocrático durante 1min luego rampa a 80% de ACN durante 12 min a 60 mL/min para proporcionar 33 mg (33%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC: 100% de pureza. MS: 487 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 9,98 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 106: 4-*terc*-Butil-N-(1-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-benzamida (106)N-[1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-4-*terc*-butil-benzamida

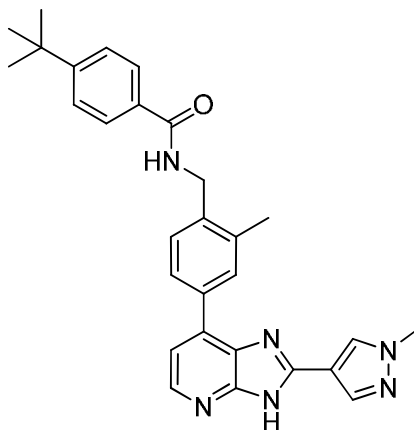
A un frasco de reacción de 20 mL con barra agitadora se adicionaron 2-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (150,00 mg; 0,65 mmol; 1,00 eq.) y bicarbonato de sodio (135,73 mg; 1,62 mmol; 2,50 eq.) suspendidos en agua (0,15 ml; 8,33 mmol; 12,88 eq.) y THF (1,50 ml; 18,51 mmol; 28,65 eq.). Se enfrió a 0°C. Se adicionó cloruro de 4-*terc*-butil-benzoilo (129,22 µl; 0,71 mmol; 1,10 eq.) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía con evaporación instantánea (10 g de columna KP-Sil, 20-70% de EtOAc/Hexanos). Se recolectaron las fracciones que contiene el producto deseado, se concentraron, y se secaron para proporcionar 183 mg (72%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC: 100% de pureza. MS: 393 [M+H]⁺.

4-(*terc*-butil)-N-(2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando N-[1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-4-*terc*-butil-benzamida (100,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.), bis-(pinacolato)diboro (129,46 mg; 0,51 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (26,38 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triiso-propil-bifenil-2-il)-fosfano (24,30 mg; 0,05 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (75,05 mg; 0,76 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (2,50 ml; 29,34 mmol; 115,10 eq.) para proporcionar 219 mg del compuesto del título como una cera marrón. HPLC: 75% de pureza. MS: 440 [M+H]⁺.

4-*tert*-Butil-N-(1-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-1-metil-etil)-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (50,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), 4-*tert*-Butil-N-{1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzamida (112,56 mg; 0,26 mmol; 1,50 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (13,95 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 280,24 eq.) para proporcionar 44 mg (50%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 97% de pureza. MS: 511 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 107: 4-*tert*-Butil-N-{2-metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-benzamida (107)N-(4-Bromo-2-metil-bencil)-4-*tert*-butil-benzamida

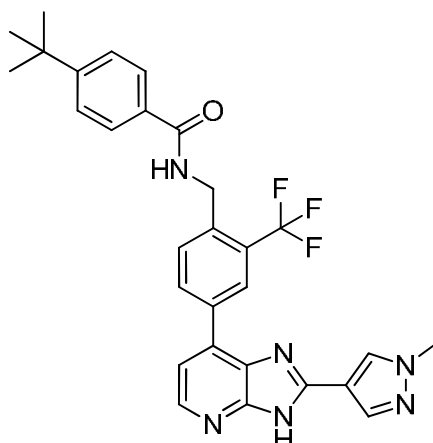
Preparado por el método análogo al compuesto 106 usando (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (150,00 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.) y bicarbonato de sodio (157,45 mg; 1,87 mmol; 2,50 eq.) suspendidos en agua (0,15 ml; 8,33 mmol; 11,11 eq.) y THF (1,50 ml; 18,51 mmol; 24,70 eq.) para proporcionar 179 mg (66%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 361 [M+H]⁺.

4-*tert*-Butil-N-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando N-(4-Bromo-2-metil-bencil)-4-*tert*-butil-benzamida (100,00 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (140,96 mg; 0,56 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (28,73 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (26,46 mg; 0,06 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (81,72 mg; 0,83 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (2,50 ml; 29,34 mmol; 105,71 eq.) para proporcionar 195 mg (172%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 80% de pureza. MS: 408 [M+H]⁺.

4-*tert*-Butil-N-{2-metil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil}-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (50,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), 4-*tert*-Butil-N-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-benzamida (104,36 mg; 0,26 mmol; 1,50 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(ii) (13,95 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 280,24 eq.) para proporcionar 42 mg (51%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 100% de pureza. MS: 479 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,91 – 7,85 (m, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 108: 4-*terc*-Butil-N-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-trifluorometil-bencil}-benzamida (108)N-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencil)-4-*terc*-butil-benzamida

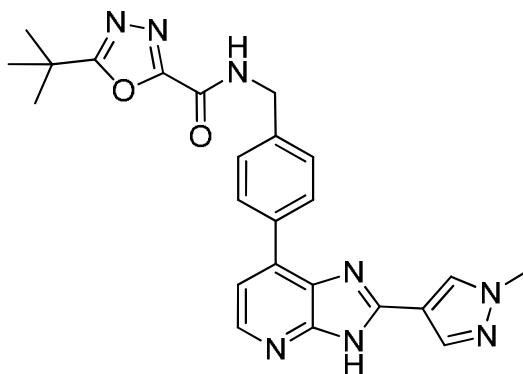
Preparado por el método análogo al compuesto 106 usando [4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metanamina (62,50 µl; 0,39 mmol; 1,00 eq.), bicarbonato de sodio (82,67 mg; 0,98 mmol; 2,50 eq.) suspendidos en agua (0,10 ml; 5,55 mmol; 14,10 eq.) y THF (1,00 ml; 12,34 mmol; 31,36 eq.) para proporcionar 114 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 98% de pureza. MS: 415 [M+H]⁺.

4-*terc*-Butil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-bencil]-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 99 usando N-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencil)-4-*terc*-butil-benzamida (110,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)-diboro (134,86 mg; 0,53 mmol; 2,00 eq.), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio-cloroformo (27,49 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (25,32 mg; 0,05 mmol; 0,20 eq.), y acetato de potasio (78,18 mg; 0,80 mmol; 3,00 eq.) en dioxano (2,00 ml; 23,47 mmol; 88,40 eq.) para proporcionar 150 mg (122%) del compuesto del título como un sólido marrón. MS: 462 [M+H]⁺.

4-*terc*-Butil-N-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-trifluorometil-bencil]-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (50,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), 4-*terc*-Butil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-bencil]-benzamida (102,43 mg; 0,22 mmol; 1,30 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (13,95 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,34 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,50 ml; 47,86 mmol; 280,24 eq.) para proporcionar 39 mg (43%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 97% de pureza. MS: 533 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 9,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 109: 4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carboxílico (109)7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

A un matraz de presión de 100 mL con barra agitadora se adicionaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1500,00 mg; 6,45 mmol; 1,00 eq.), éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1611,07 mg; 7,74 mmol; 1,20 eq.), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (790,41 mg; 0,97 mmol; 0,15 eq.). El matraz se selló y se hizo fluir con Ar. A la mezcla de reacción se adicionó fosfato de potasio, dibásico (12,91 ml; 12,91

mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (12,91 ml; 12,91 mmol; 2,00 eq.), y ACN (40,00 ml; 765,84 mmol; 118,69 eq.) mediante jeringa. El matraz de reacción se desgaseificó con Ar, se selló con una tapa de presión de teflón roscada y se calentó a 120°C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita, lavando con diclorometano. Se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (200 g de columna de sílice 15 μ m; 5-20% de MeOH/CH₂Cl₂ 10 CV.). Se concentraron las fracciones que contienen el producto y se secaron para proporcionar 795 mg (53%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 98% de pureza. MS: 234 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

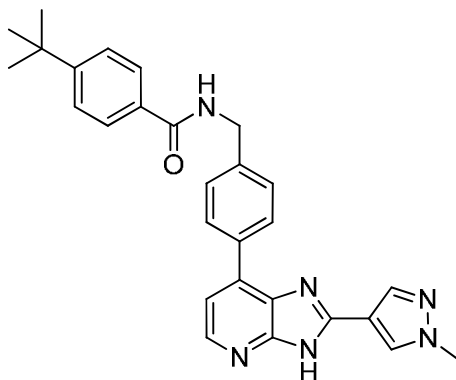
4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250,00 mg; 1,07 mmol; 1,00 eq.), éster de pinacol del ácido 4-aminometilfenilborónico, hcl (374,96 mg; 1,39 mmol; 1,30 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (87,38 mg; 0,11 mmol; 0,10 eq.) fosfato de potasio, dibásico 1M (3,21 ml; 3,21 mmol; 3,00 eq.), acetato de sodio 1M (3,21 ml; 3,21 mmol; 3,00 eq.), y ACN (10,00 ml; 191,46 mmol; 178,94 eq.) para proporcionar 187 mg (57%) del compuesto del título como un sólido marrón. HPLC: 74% de pureza. MS: 305 [M+H]⁺.

4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico

A un tubo de reacción de 10 mL con barra agitadora se adicionó ácido 5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (41,93 mg; 0,25 mmol; 1,25 eq.), 4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (60,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) y pybop (153,89 mg; 0,30 mmol; 1,50 eq.). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A esta mezcla se adicionó DMF (2,50 ml; 32,42 mmol; 164,47 eq.) y *n,n*-diisopropiletilamina (98,00 μ l; 0,59 mmol; 3,00 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se adicionaron 20 mL de agua y se transfirió en un embudo de decantación. Se extrajo con 20 mL de EtOAc (3x), diclorometano (1x) y se lavaron los orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (4 g de columna PF-Si-HP 15 μ m; 5-10% de MeOH/CH₂Cl₂ 15 columna vol.). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron para proporcionar 38 mg (42%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 98% de pureza. MS: 457 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 9,89 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 – 8,05 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 110: 4-*terc*-Butil-N-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-benzamida (110)



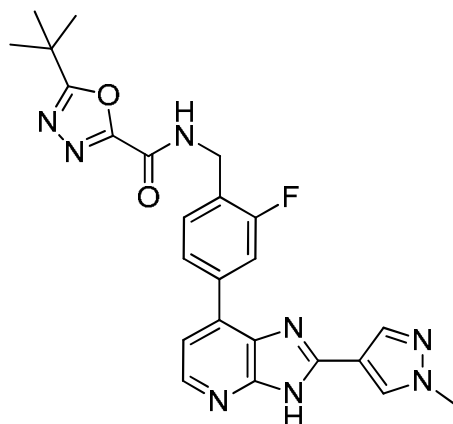
4-*terc*-Butil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-bencil]-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 106 usando éster de pinacol del ácido 4-aminometilfenilborónico, HCl (250,00 mg; 0,93 mmol; 1,00 eq.), bicarbonato de sodio (194,76 mg; 2,32 mmol; 2,50 eq.) suspendidos en agua (0,40 ml; 22,20 mmol; 23,94 eq.) y THF (4,00 ml; 49,37 mmol; 53,24 eq.) para proporcionar 310 mg (85%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS: 394 [M+H]⁺.

4-*terc*-Butil-N-[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencil]-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (30,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.), 4-*terc*-Butil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-bencil]-benzamida (60,60 mg; 0,15 mmol; 1,20 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(ii) (10,49 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,26 ml; 0,26 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,26 ml; 0,26 mmol; 2,00 eq.), y ACN (1,50 ml; 38,29 mmol; 298,24 eq.) para proporcionar 22 mg (37%) del compuesto del título como un sólido beige. HPLC: 100% de pureza. MS: 465 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 9,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 5H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 111: 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (111)



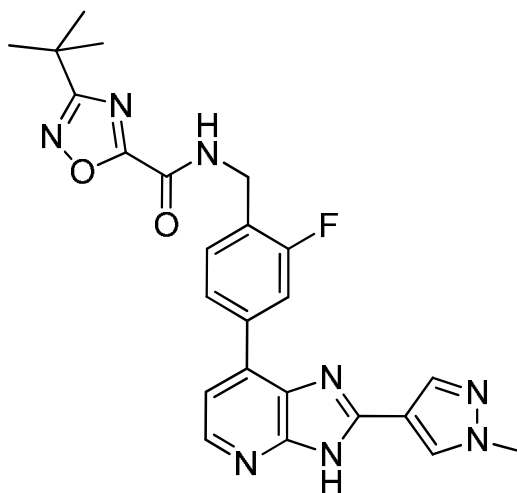
2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina

- 5 Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (250,00 mg; 1,07 mmol; 1,00 eq.), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, hcl (285,73 mg; 1,39 mmol; 1,30 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (87,38 mg; 0,11 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio 1M, dibásico (3,21 ml; 3,21 mmol; 3,00 eq.), acetato de sodio 1M (3,21 ml; 3,21 mmol; 3,00 eq.), y ACN (10,00 ml; 191,46 mmol; 178,94 eq.) para proporcionar 118 mg (34%) del compuesto del título como un sólido beige.
- 10 HPLC: 95% de pureza. MS: 323 [M+H]⁺.

2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

- 15 Preparado por el método análogo al compuesto 105 usando 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (60,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (38,01 mg; 0,22 mmol; 1,20 eq.), PyBrop (112,81 mg; 0,24 mmol; 1,30 eq.), DMF (3,00 ml; 38,91 mmol; 209,03 eq.) y n,n-diisopropiletilamina (92,53 µl; 0,56 mmol; 3,00 eq.) para proporcionar 43 mg (49%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 475 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 9,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 2H), 8,19 – 8,11 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

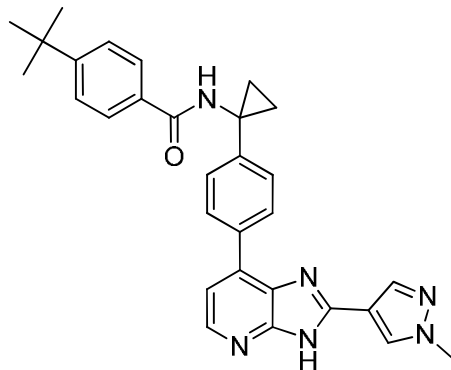
20 Ejemplo 112: 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (112)



- 25 Preparado por el método análogo al compuesto 105 usando 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (60,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (41,18 mg; 0,24 mmol; 1,30 eq.), PyBrop (112,81 mg; 0,24 mmol; 1,30 eq.), DMF (3,00 ml; 38,91 mmol; 209,03 eq.) y n,n-diisopropiletilamina (92,53 µl; 0,56 mmol; 3,00 eq.) para proporcionar 20 mg (23%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 475 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) d 9,93 (s, 1H), 8,41

(s, 1H), 8,31 – 8,18 (m, 2H), 8,17 – 8,05 (m, 2H), 7,56 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 113: 4-*terc*-Butil-N-(1-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-benzamida (113)



5

4-*terc*-Butil-N-(1-{4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil}-ciclopropil)-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 106 usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)ciclopropanamina (200,00 mg; 0,77 mmol; 1,00 eq.), bicarbonato de sodio (162,08 mg; 1,93 mmol; 2,50 eq.) suspended en agua (0,40 ml; 22,20 mmol; 28,77 eq.) y THF (4,00 ml; 49,37 mmol; 63,97 eq.) para proporcionar 71 mg (22%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS: 420 $[M+H]^+$.

10

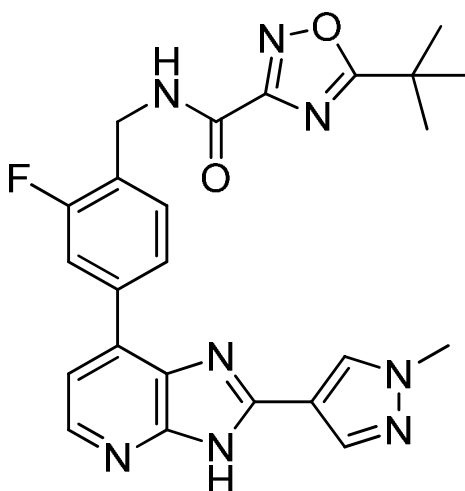
4-*terc*-Butil-N-(1-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-ciclopropil)-benzamida

Preparado por el método análogo al compuesto 97 usando 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (25,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.), 4-*terc*-Butil-N-(1-{4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil}-ciclopropil)-benzamida (53,84 mg; 0,13 mmol; 1,20 eq.), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrocenopaldio(ii) (8,74 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.), fosfato de potasio, dibásico 1M (0,21 ml; 0,21 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio 1M (0,21 ml; 0,21 mmol; 2,00 eq.), y ACN (1,00 ml; 19,15 mmol; 178,94 eq.) para proporcionar 28 mg (53%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 82% de pureza. MS: 491 $[M+H]^+$. RMN- 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,36 (dd, $J = 12,0, 2,4$ Hz, 4H), 1,31 (s, 9H).

15

20

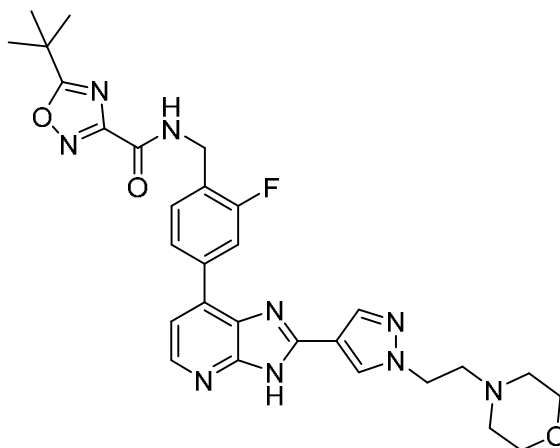
Ejemplo 116: 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (116)



Preparado por el método análogo al compuesto 105 usando 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (75,00 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.), sodio del ácido 5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (55,88 mg; 0,29 mmol; 1,25 eq.), PyBrop (135,58 mg; 0,29 mmol; 1,25 eq.), DMF (3,00 ml; 38,91 mmol; 167,22 eq.) y *n,n*-diisopropiletilamina (115,66 μ l; 0,70 mmol; 3,00 eq.) para proporcionar 65 mg (59%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 475 $[M+H]^+$. RMN- 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 9,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 2H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

25

Ejemplo 119: 2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (119)



7-Cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

- 5 Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (450,00 mg; 1,94 mmol; 1,00 eq.), 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (713,59 mg; 2,32 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (3,87 ml; 3,87
mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (3,87 ml; 3,87 mmol; 2,00 eq.), y ACN (10,00 ml; 191,46 mmol; 98,91 eq.) bajo atmósfera
de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaldio; hierro (237,12 mg; 0,29 mmol; 0,15
eq.). El frasco se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, entonces se calentó a 120°C durante 2 h luego se enfrió a
10 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se lavó con MeOH/DCM. El solvente se evaporó
a un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea (Biotage, 0-20% de
MeOH/DCM, 55 g de sílice KPNH). El compuesto del título 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-
imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido
marrón (544 mg, 100% de rendimiento). LC-MS: 334,2 [M+2H]²⁺.

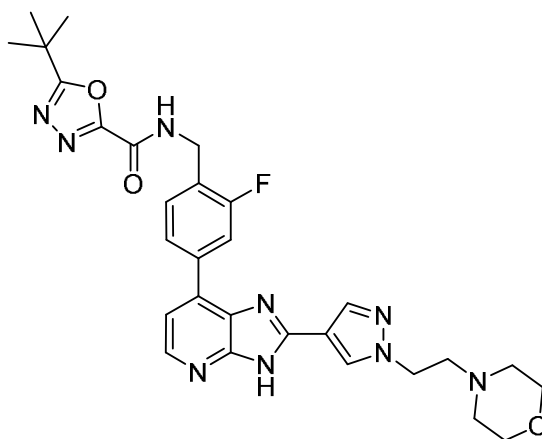
- 15 2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina

- Se combinaron 7-Cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100,00 mg; 0,30 mmol; 1,00
eq.), ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]-borónico (101,54 mg; 0,60 mmol; 2,00 eq.), carbonato de potasio (166,12 mg;
1,20 mmol; 4,00 eq.), agua (0,20 ml), THF (2,00 ml) bajo atmósfera de N₂ (g) como ciclopentil(difenil)fosfano;
diclorometano; dicloropaldio; hierro (24,54 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.). El frasco se tapó y se purgó con N₂ (g) 15 min,
20 entonces se calentó a 140°C durante 45 min en un microondas Biotage (alta absorción) y se enfrió a temperatura
ambiente. La LC-MS después de este tiempo muestra la masa diana (423,1). La mezcla de reacción se filtró a través de
Celita, se lavó con DCM/MeOH, y se evaporó a un sólido marrón, que se sometió a cromatografía con evaporación
instantánea (Biotage, 0-20% de MeOH/DCM, sílice KPNH) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-
pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina objetiva deseada como un sólido marrón (42,1 mg, 33,2% de
25 pureza). HPLC: 84,9% de pureza. MS: 423,3 [M+2H]²⁺. RMN-¹H (500 MHz, Metanol-d₄): δ 8,44 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H),
8,20 (br s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,39 (br m, 1H), 4,38 (br t, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,67 (br s, 4H), 2,87 (br t, 2H),
2,52 (br s, 4H).

2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

- 30 Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (66,00 mg;
0,16 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (34,64 mg; 0,20 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de
2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatrisfosfinano (0,50 ml; 1,12 mmol; 7,12 eq.), DIPEA (0,08 ml; 0,47 mmol; 3,00 eq.), y ACN
(0,50 ml; 9,57 mmol; 61,13 eq.) y se agitaron bajo atmósfera de N₂ (g) a temperatura ambiente durante la noche. La LC-
MS después de este tiempo muestra la conversión total del producto (1,404 min, 575,3). La mezcla de reacción se
35 concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico
al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-
imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico como un sólido beige (13,2
mg, 15% de rendimiento). HPLC: 100% de pureza. LC-MS: 574,3 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,54 (br s,
1H), 8,62 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,10 (br m, 1H), 7,53 (br s, 2H), 4,59 (br s, 4H), 3,77 (br s, 4H), 3,50
40 (br s, 2H), 3,12 (br s, 4H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 120: 2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (120)



7-Cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridina (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-
 5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil]-morfolina (317,15 mg; 1,03 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), y ACN (4,30 ml; 82,33 mmol; 95,69 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (105,39 mg; 0,13 mmol; 0,15 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó a 120°C durante 2 h, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, la cual se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo marrón que luego se disolvió en DCM y se sometió a
 10 cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 0 a 20% de MeOH/DCM, columna de sílice KPNH) para obtener 7-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido marrón (220 mg, 77% de pureza). LC-MS: 334,1 [M+2H]²⁺. HPLC: 92,4% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (br s, 2H), 8,16 (br m, 2H), 7,32 (br m, 1H), 3,91 (br t, 2H), 3,30 (br s, 4H), 2,75 (br t, 2H), 2,44 (br s, 4H).

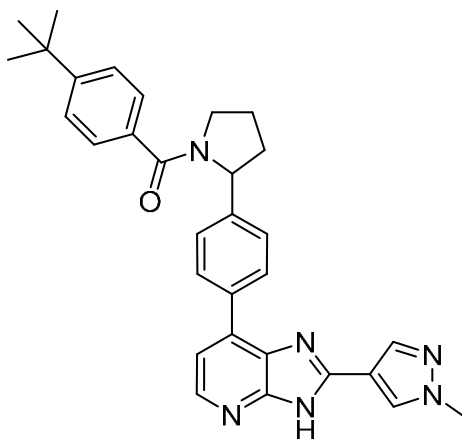
2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina

Se combinaron 7-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100,00 mg; 0,30 mmol; 1,00 eq.), ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]-borónico (101,54 mg; 0,60 mmol; 2,00 eq.), carbonato de potasio (166,12 mg; 1,20 mmol; 4,00 eq.), agua (0,20 ml), THF (2,00 ml) bajo atmósfera de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (24,54 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.). La reacción se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó a 140°C durante 45 min en el microondas Biotage (alta absorción) y se enfrió a temperatura ambiente.
 20 La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se lavó con DCM/MeOH, y se evaporó a un sólido marrón. El sólido se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 0-20% de MeOH/DCM, 28 g de sílice KPNH) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina como un sólido marrón (26,5 mg, 21% de rendimiento). LC-MS: 422,2 [M+H]⁺. HPLC: 85% de pureza.

2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (36,00 mg; 0,09 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (18,90 mg; 0,11 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatрифосфинано (0,30 ml; 0,67 mmol; 7,83 eq.), DIPEA (0,04 ml; 0,26 mmol; 3,00 eq.), y ACN (0,45 ml; 8,62 mmol; 100,87 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se agitaron a temperatura ambiente durante una hora. La
 30 mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones se combinaron, se concentraron, y se liofilizaron para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico como un sólido beige (42 mg, 86% de rendimiento). LC-MS: 575,2 [M+2H]²⁺. HPLC: 95,5% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,70 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83 (br t, 1H), 6,65 (br m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,10 (br s, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,32 (br s, 2H), 0,66 (s, 9H).

Ejemplo 121: (4-terc-Butil-fenil)-(2-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirro-lidin-1-il)-metanona (121)



7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

5 A un frasco de microondas con barra agitadora se adicionaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,40 g; 1,72 mmol; 1,00 eq.), éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (0,43 g; 2,06 mmol; 1,20 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g), luego complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) (0,21 g; 0,26 mmol; 0,15 eq.), dicarbonato de sodio (3,44 ml; 3,44 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (3,44 ml; 3,44 mmol; 2,00 eq.), y ACN (8,00 ml; 153,17 mmol; 89,02 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó a 120 °C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y está se lavó con DCM/MeOH. El filtrado se concentró y se sometió cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 55 g KPNH sílica, 0-20% MeOH/DCM). 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido púrpura-blanco (402 mg, 100%). LC-MS: 233,3 [MH]. HPLC: 100% de pureza.

Ester de terc-butilo de ácido 2-{4-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico

15 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (50,00 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.), 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico (95,86 mg; 0,26 mmol; 1,20 eq.), fosfato de potasio dibásico (0,43 ml; 0,43 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (0,43 ml; 0,43 mmol; 2,00 eq.), y ACN (2,00 ml) se combinaron bajo atmósfera de N₂ (g) ciclopentil(difenil)phosphana; diclorometano; dicloropaladio; hierro (17,48 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.) se adicionó. El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min. La mezcla de reacción luego se calentó a 110°C durante 4h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y la Celita se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró a un aceite marrón que se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones más puras se concentraron y se liofilizaron para proporcionar éster terc-butilico del ácido 2-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico como un sólido color canela (62 mg, 65% de rendimiento). LC-MS: 444,2 [MH]. HPLC: 87% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (br m, 1H), 7,68 (br m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,96 (br m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (br m, 3H), 2,66 (br m, 2H), 1,48 (s, 4H), 1,26 (s, 5H).

2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

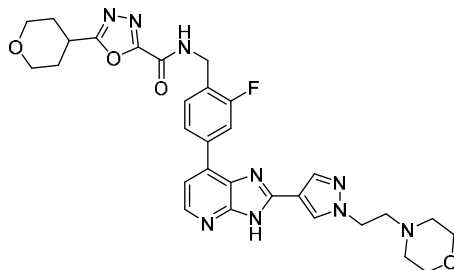
20 Se combinaron éster terc-butilico del ácido 2-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirrolidina-1-carboxílico (62,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.), cloruro de hidrógeno (6,00 ml; 12,00 mmol; 86,04 eq.), y metanol (1,20 ml; 29,62 mmol; 212,40 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g), el frasco se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 3 h. Después de este tiempo, la LC-MS mostró conversión completa al producto. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea (Biotage, 28 g de sílice KPNH, 0-50% de MeOH/acetato de etilo). Se obtuvo 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un residuo marrón (12,4 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: 345,1 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,36 (br s, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,07 (br s, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,35 (br s, 1H), 4,20 (br t, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,23 (m, 1H).

(4-terc-Butil-fenil)-(2-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirrolidin-1-il)-metanona

35 Se combinaron 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (12,00 mg; 0,03 mmol; 1,00 eq.), cloruro de 4-terc-butil-benzoilo (0,02 ml; 0,11 mmol; 3,16 eq.), hidrógeno ácido de sodio (4,39 mg; 0,05 mmol; 1,50 eq.), agua (0,01 ml; 0,56 mmol; 15,93 eq.), y THF (0,13 ml; 1,60 mmol; 46,05 eq.) a 0°C (baño de hielo) y se tapó bajo atmósfera de N₂ (g). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones puras se concentraron y se liofilizaron para proporcionar (4-terc-butil-fenil)-(2-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil}-pirrolidin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (17 mg, 100% de rendimiento). LC-MS: 505,2 [M+H]⁺. HPLC: 95,4% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆):

δ 7,65 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 5,76 (m, 6H), 4,56 (br t, 1H), 3,16 (br m, 2H), 2,93 (br m, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,57 (s, 9H).

Ejemplo 122: 2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (122)



7-Cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

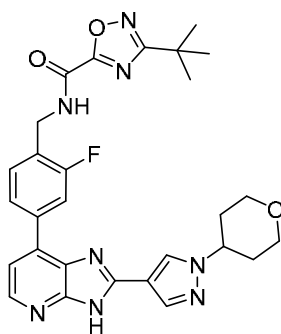
Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (317,15 mg; 1,03 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), y ACN (4,30 ml; 82,33 mmol; 95,69 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (105,39 mg; 0,13 mmol; 0,15 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó a 120°C durante 2 h, después de lo cual luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la almohadilla de Celita se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo marrón que se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 0 a 20% de MeOH/DCM, 55 g de sílice KPNH). El producto se eluyó con 10% de MeOH/DCM. Se obtuvo 7-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido marrón (255 mg, 77% de rendimiento). LC-MS: 334,1 [M+H]⁺. HPLC: 92,4% de pureza.

2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina

Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (36,00 mg; 0,09 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (18,90 mg; 0,11 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatrilfosfinana (0,30 ml; 0,67 mmol; 7,83 eq.), DIPEA (0,04 ml; 0,26 mmol; 3,00 eq.), y ACN (0,45 ml; 8,62 mmol; 100,87 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones puras se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina como un sólido beige (41 mg, 83% de rendimiento). LC-MS: 575,2 [M+H]⁺. HPLC: 98,0% de pureza.

2-Fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (66,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.), éster etílico del ácido 5-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (46,05 mg; 0,20 mmol; 1,30 eq.), etil-diisopropil-amina (0,10 ml; 0,63 mmol; 4,00 eq.), y acetonitrilo (0,50 ml) y se taparon bajo atmósfera de N₂ (g) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a HPLC preparativa (sistema Interchim; 120 g C-18 sílice, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones más puras se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (18,4 mg, 20% de rendimiento). LC-MS: 602,3 [M+H]⁺. HPLC: 98,3% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,51 (br s, 1H), 8,37 (br m, 1H), 8,30 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,47 (br m, 1H), 4,74 (br m, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,92 (br m, 2H), 3,71 (br m, 2H), 2,06 (br m, 2H), 1,96 (q, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 124: 2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (124)7-Cloro-2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

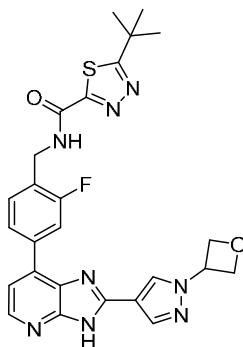
Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (450,00 mg; 1,94 mmol; 1,00 eq.), 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (646,13 mg; 2,32 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (3,87 ml; 3,87 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (3,87 ml; 3,87 mmol; 2,00 eq.), y ACN (10,00 ml; 191,46 mmol; 98,91 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y luego se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaldio; hierro (237,12 mg; 0,29 mmol; 0,15 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, que luego se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró a un aceite marrón, que se sometió a cromatografía con evaporación instantánea dos veces (Biotage, 0 a 20% e MeOH/DCM, 55 g sílice de KPNH) para proporcionar 7-cloro-2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido marrón (513 mg, 87% de rendimiento). LC-MS: 304,1 [M+2H]²⁺. HPLC: 90,2% de pureza.

2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina

Se combinaron 7-cloro-2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (120,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (162,31 mg; 0,79 mmol; 2,00 eq.), carbonato de dipotasio (218,40 mg; 1,58 mmol; 4,00 eq.), ACN (2,00 ml; 38,29 mmol; 96,93 eq.), y agua (0,20 ml; 11,10 mmol; 28,10 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaldio; hierro (32,26 mg; 0,04 mmol; 0,10 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂(g) durante 15 min, luego se calentó a 120°C en el microondas Biotage durante 2 h (alta absorción), y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en sílice de KPNH y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (sistema Biotage; 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina como un sólido marrón (134 mg, 87% de rendimiento). LC-MS: 397 [M+2H]²⁺.

2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (18,60 mg; 0,11 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatrisfosfano (0,30 ml; 0,66 mmol; 7,83 eq.), etil-diisopropil-amina (0,04 ml; 0,25 mmol; 3,00 eq.), y acetonitrilo (0,50 ml) bajo atmósfera de N₂(g) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en columna Interchim y se sometió a HPLC preparativa (Interchim, 120 g C-18 sílice, 0-100% de ácido fórmico al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico como un sólido beige (5 mg, 10% de rendimiento). LC-MS: 545,3 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 9,96 (br s, 2H), 8,56 (br s, @H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (br s, 1H), 4,61 (br m, 2H), 4,56 (br m, 1H), 4,02 (d, 2H), 2,05 (br m, 6H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 125: 2-Fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (125)7-Cloro-2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), 1-oxetan-3-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (258,21 mg; 1,03 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (1,72 ml; 1,72 mmol; 2,00 eq.), y ACN (4,30 ml; 82,33 mmol; 95,69 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g), luego se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (105,39 mg; 0,13 mmol; 0,15 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo marrón que se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 0 a 20% de MeOH/DCM, 55 g sílice de KPNH) para proporcionar 7-cloro-2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido marrón (263 mg, 94% de rendimiento). LC-MS: 276,0 [M+H]⁺. HPLC: 94,2% de pureza.

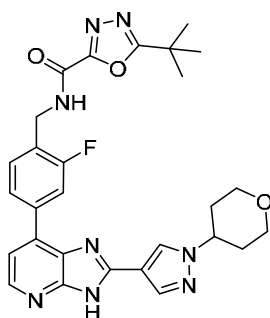
2-Fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina

Se combinaron 7-cloro-2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (276,80 mg; 1,00 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]-borónico (412,49 mg; 2,01 mmol; 2,00 eq.), carbonato de dipotasio (555,04 mg; 4,02 mmol; 4,00 eq.), THF (10,00 ml; 123,43 mmol; 122,94 eq.), y agua (1,00 ml; 55,51 mmol; 55,29 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (81,99 mg; 0,10 mmol; 0,10 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó durante 2 h en el microondas Biotage a 130°C (alta absorción), y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celita y la almohadilla de Celita se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró para dar un residuo marrón que se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (Biotage, 55 g sílice de KPNH, 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina como un sólido marrón (298,3 mg, 82% de rendimiento). LC-MS: 366,2 [M+2H]²⁺.

2-Fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

Se combinaron 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (40,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.), sodio del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (28,57 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-ilfosfonio (63,97 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), etil-diisopropil-amina (0,05 ml; 0,33 mmol; 3,00 eq.), y DMF (2,00 ml; 25,94 mmol; 236,29 eq.), se taparon bajo atmósfera de N₂ (g), y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en una columna Interchim y se sometió a HPLC preparativa (120 g C-18 sílice, 0-100% de ácido fórmico al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico como un sólido beige (9 mg, 15% de rendimiento). LC-MS: 533,2 [M+H]⁺. HPLC: 99,0% de pureza. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 9,80 (br m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 4,98 (m, 3H), 4,63 (d, 2H), 3,03 (br m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 126: 2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (126)



7-Cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (450,00 mg; 1,94 mmol; 1,00 eq.), 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (646,13 mg; 2,32 mmol; 1,20 eq.), dicarbonato de sodio (3,87 ml; 3,87 mmol; 2,00 eq.), acetato de sodio (3,87 ml; 3,87 mmol; 2,00 eq.), y ACN (10,00 ml; 191,46 mmol; 98,91 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y luego se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (237,12 mg; 0,29 mmol; 0,15 eq.). El matraz se tapó y luego se purgó con N₂ (g) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la almohadilla se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró a un aceite marrón, que se sometió a cromatografía con evaporación instantánea dos veces (Biotage, 0 a 20% de MeOH/DCM, 55 g sílice de KPNH) para proporcionar 7-cloro-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina como un sólido marrón (513 mg, 87% de rendimiento). LC-MS: 304,1 [M+H]⁺. HPLC: 90,2% de pureza.

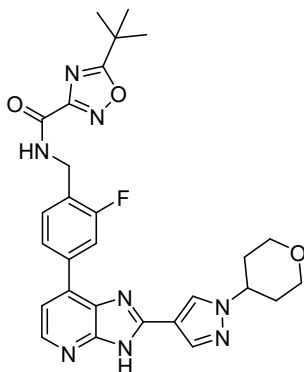
2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina

Se combinaron 7-cloro-2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (120,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato del ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (162,31 mg; 0,79 mmol; 2,00 eq.), carbonato de dipotasio (218,40 mg; 1,58 mmol; 4,00 eq.), ACN (2,00 ml; 38,29 mmol; 96,93 eq.), y agua (0,20 ml; 11,10 mmol; 28,10 eq.) bajo atmósfera de N₂ (g) y luego se adicionaron ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (32,26 mg; 0,04 mmol; 0,10 eq.). El matraz se tapó y se purgó con N₂ (g) durante 15 min, luego se calentó a 120°C en el microondas Biotage durante 2 h (alta absorción) y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó en 55 g de sílice KPNH y se sometió a cromatografía con evaporación instantánea (sistema Biotage; 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina como un sólido marrón (134 mg, 87% de rendimiento). LC-MS: 394,0 [M+2H]²⁺.

2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Se combinaron 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamina (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (18,60 mg; 0,11 mmol; 1,30 eq.), etil-diisopropilamina (0,04 ml; 0,25 mmol; 3,00 eq.), y acetonitrilo (0,50 ml) se taparon bajo atmósfera de N₂ (g), y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (Interchim, 120 g C-18 sílice, 0-100% de ácido fórmico al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico como un sólido beige (7,1 mg, 16% de rendimiento). LC-MS: 545,3 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 9,88 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (br m, 2H), .54 (br s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,61 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 2,05 (br m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 127: 2-Fluoro-4-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (127)

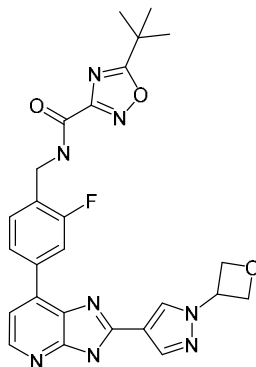


Se combinaron 2-fluoro-4-[2-(1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (18,60 mg; 0,11 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatrilfosfinano (0,30 ml; 0,66 mmol; 7,83 eq.), etil-diisopropil-amina (0,04 ml; 0,25 mmol; 3,00 eq.), y acetonitrilo (0,50 ml) bajo atmósfera de N₂ (g), se taparon, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (Interchim, 120 g C-18 sílice, 0-100% de ácido fórmico al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-[2-(1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico como un sólido beige (19 mg, 42% de rendimiento). HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 9,53 (br t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (br m, 1H), 8,10 (br m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,60 (br m, 2H), 9,55 (m, 1H), 4,01 (br d, 2H), 2,03 (br m, 6H), 1,43 (s, 9H).

2-Fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

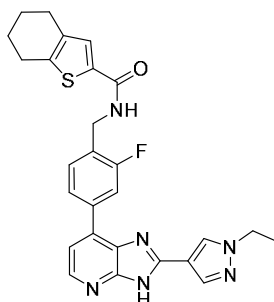
Se combinaron 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (40,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (23,35 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (63,97 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), etil-diisopropil-amina (0,05 ml; 0,33 mmol; 3,00 eq.), y DMF (2,00 ml) a temperatura ambiente, se taparon bajo atmósfera de N₂ (g) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (Interchim, 120 g C-18 sílice, 0-100% de ácido fórmico al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico como un sólido blanco (18,6 mg, 33% de rendimiento). LC-MS: 517,3 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,94 (br m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (br m, 2H), 8,19 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,59 (br t, 1H), 7,53 (br m, 1H), 5,72 (br m, 1H), 4,95 (br m, 3H), 4,61 (br m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 129: 5-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (129)



Se combinaron 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (40,00 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.), ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (23,35 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (63,97 mg; 0,14 mmol; 1,25 eq.), etil-diisopropil-amina (0,05 ml; 0,33 mmol; 3,00 eq.), y DMF (2,00 ml; 25,94 mmol; 236,29 eq.) a temperatura ambiente y se taparon bajo atmósfera de N₂ (g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y entonces se sometió a HPLC preparativa (Interchim, 120 g C-18 sílice, 0-100% de FA al 0,1% (aq)/ACN) para proporcionar 2-fluoro-4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico como un sólido esponjoso blanco (26,5 mg, 27% de rendimiento). LC-MS: 516,4 [MH]. HPLC: 98,9% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (br m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,18 (br m, 1H), 8,10 (br m, 1H), 7,53 (br m, 2H), 5,72 (br m, 1H), 4,95 (br m, 4H), 4,60 (br m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 130: 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (130)



7-Cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se combinaron 2-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (2,15 mmol; 1,00 eq.; 500,00 mg), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,58 mmol; 1,20 eq.; 573,23 mg), y complejo de dicloro-metano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,43 mmol; 0,20 eq.; 351,29 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A la mezcla de reacción se adicionó carbonato de potasio (5,38 mmol; 2,50 eq.; 743,15 mg), dioxano, y agua mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó (vacío seguido por nitrógeno) y se calentó a 120°C durante 2h en microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se removió por filtración. El filtrante se diluyó con 50 mL de ETOAc punto en el cual se formó un sólido gris. El sólido se removió por filtración y se secó sobre el filtro. La LC-MS es consistente con el producto deseado. Dio 7-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (126,00 mg; 0,46 mmol). MS: m/z = 248,7 [M+H]⁺.

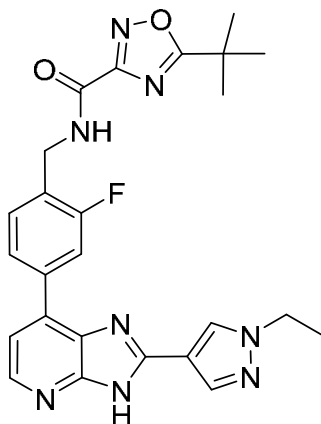
4-(2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil)metanamina

A un tubo de reacción de 20 mL con barra agitadora se adicionó 7-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridina (0,97 mmol; 1,00 eq.; 240,00 mg), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, HCl (1,26 mmol; 1,30 eq.; 258,76 mg), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,10 mmol; 0,10 eq.; 79,13 mg) junto con carbonato de potasio (2,91 mmol; 3,00 eq.; 401,75 mg), dioxano (46,94 mmol; 48,45 eq.; 4136,00 mg; 4,00 ml) se adicionaron a los sólidos seguido por agua (55,51 mmol; 57,29 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml). El tubo de reacción se evacuó al vacío y luego se desgasificó con nitrógeno. La mezcla luego se calentó a 140°C durante la noche en un bloque de calentamiento de metal. Se filtró usando uno de los filtros de 45 micrones para remover el catalizador. La reacción luego se purificó en 75 g de sílice usando un gradiente de 0-10% de MeOH/ETOAc durante 10 CV's luego se incrementó a 20% de MeOH para 4 CV luego se incrementó a 50% de MeOH/ETOAc punto en el cual el producto deseado se eluyó como un pico ancho (254 nm). Se combinaron las fracciones pertinentes y se concentraron a sequedad para dar 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (221,00 mg; 0,64 mmol). MS: m/z = 337 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,39 – 8,00 (m, 4H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (br. s, 1H), 4,26 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,61 – 1,34 (m, 3H).

4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofeno-2-carboxílico

Se combinó 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (0,25 mmol; 1,00 eq.; 120,00 mg) con 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrifosfinano (0,30 mmol; 1,20 eq.; 190,70 mg; 0,19 ml) DIPEA (0,75 mmol; 3,00 eq.; 96,83 mg; 0,12 ml), en DCM. Entonces se adicionó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Nota: Solubilidad del material de inicio fue muy pobre en DCM. Se adicionaron unas pocas gotas de DMF anhidro para disolver los sólidos. Se adicionaron 20 mg y 100 uL de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrifosfinano (0,30 mmol; 1,20 eq.; 190,70 mg; 0,19 ml) y la agitación continuó durante 5 hrs. La reacción se diluyó con 1 mL de DMSO luego se purificó en el sistema ISCO Puriflash en 125 g C18 usando un gradiente de 5-100% de CH₃CN/H₂O (NH₄OH al 0,1%). Las fracciones que contienen el producto deseado se congelaron luego se concentraron a sequedad en el liofilizador para dar 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo-[b]tiofeno-2-carboxílico (8,60 mg; 0,02 mmol). MS: m/z = 337,4 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 – 8,02 (m, 5H), 7,73-7,28 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79-2,51 (m, 4H), 2,10-1,39 (m, 4H) 1,89-1,47 (m, 3H).

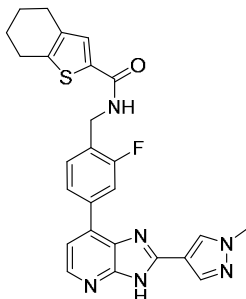
Ejemplo 131: 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (131)



El compuesto del título se hizo de manera a aquel descrito para el ejemplo 130 usando 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (0,28 mmol; 1,00 eq.; 95,00 mg), 2,4,6-2,4,6-trióxido de tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrifosfinano (0,34 mmol; 1,20 eq.; 215,67 mg; 0,22 ml), DIPEA (0,85 mmol; 3,00 eq.; 109,51 mg; 0,14 ml), y ácido 5-terc-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-3-carboxílico (0,34 mmol; 1,20 eq.; 57,67 mg) 7 mg) para dar 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (7,10

mg; 0,01 mmol). MS: $m/z = 489,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 37,0$ Hz, 3H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,73 – 1,16 (m, 12H).

Ejemplo 132: N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (132)



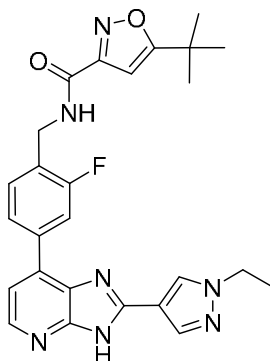
(4-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil)methanamine

A un tubo de reacción de 20 mL con barra agitadora se adicionaron 7-Cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,50 mmol; 1,00 eq.; 123,00 mg), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, HCl (0,65 mmol; 1,30 eq.; 132,62 mg), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,05 mmol; 0,10 eq.; 40,55 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionó fosfato de potasio, dibásico (1,49 mmol; 3,00 eq.; 1683,48 mg; 1,49 ml), acetato de sodio (1,49 mmol; 3,00 eq.; 1,49 ml), y ACN (191,46 mmol; 385,54 eq.; 7860,00 mg; 10,00 ml) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 110°C durante la noche. La reacción se purificó directamente por cromatografía con evaporación instantánea (Sílice; 2-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (100,00 mg; 0,24 mmol). MS: $m/z = 337,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,40 – 8,03 (m, 4H), 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (2, 2H), 3,32 (br. s, 2H).

2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

El compuesto del título se hizo de una manera similar a análogos descritos anteriormente usando 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (0,22 mmol; 1,00 eq.; 100,00 mg), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfina (0,26 mmol; 1,20 eq.; 165,83 mg; 0,17 ml), DIPEA (0,65 mmol; 3,00 eq.; 84,20 mg; 0,11 ml), 2 mL DCM. Dio 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (12,10 mg; 0,02 mmol). MS: $m/z = 486,5$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 – 8,07 (m, 5H), 7,73-7,28 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79-2,51 (m, 4H), 2,10-1,39 (m, 4H).

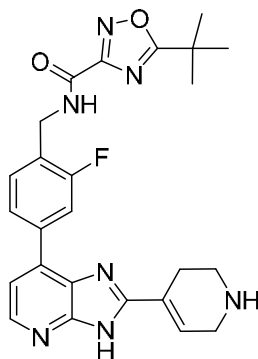
Ejemplo 133: 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico (133)



El compuesto del título se hizo de una manera similar como a aquel descrito para el ejemplo 130 usando 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (0,51 mmol; 1,00 eq.; 171,00 mg) se combinó con DIPEA (1,53 mmol; 3,00 eq.; 197,11 mg; 0,25 ml) y ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico (0,61 mmol; 1,20 eq.; 103,21 mg) en DCM. Luego se adicionó DIPEA (1,53 mmol; 3,00 eq.; 197,11 mg; 0,25 ml) seguido por 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfina (0,61 mmol; 1,20 eq.; 388,21 mg; 0,39 ml) (T3P). Después de 5 horas la LC-MS muestra aproximadamente 15% de producto deseado con el material de inicio restante. La reacción se extinguió con MeOH (2 mL) luego se purificó directamente en sistema de fase invertida de Waters usando un gradiente de 5-95% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) (4 inyecciones de 1 mL cada una) para dar 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-

b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-carboxílico (2,80 mg; 0,01 mmol). La RMN tiene algún solvente pico en la región alifática de otro modo limpia. Dio 3 mg (1%) del compuesto del título como a. HPLC(Columna): (por ciento de área)%. MS: m/z = 487,2 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,23-8,09 (m, 3H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,40-4,28 (m, 2H), 1,73 – 1,16 (m, 9H), 1,02-0,75 (m, 3H).

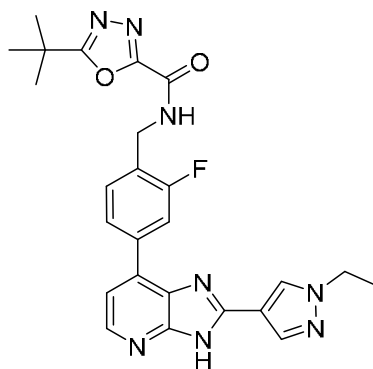
5 Ejemplo 134: 2-Fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (134)



10 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-((5-terc-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-3-carbonil)-amino)-metil]-3-fluoro-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,19 mmol; 1,00 eq.; 120,00 mg) con DCM (156,01 mmol; 831,50 eq.; 13250,00 mg; 5,00 ml) y luego se trató con TFA (134,62 mmol; 717,53 eq.; 15350,00 mg; 5,00 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 horas. La TLC (5% de MeOH/EtOAc) muestra que la reacción ha terminado. La reacción luego se concentró a sequedad y se colocó en la bomba durante 24 horas para dar 2-fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (11,18 mg; 0,02 mmol). MS: m/z = 476,5 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

15

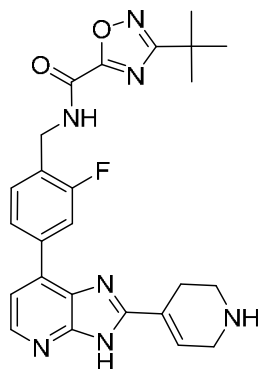
Ejemplo 135: 5-(terc-butil)-N-(4-(2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorobencil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (135)



20 El compuesto del título se hizo de manera a aquel descrito para el ejemplo 130 usando 4-[2-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina (0,33 mmol; 1,00 eq.; 110,00 mg), ácido 5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (0,39 mmol; 1,20 eq.; 66,78 mg), DIPEA (0,98 mmol; 3,00 eq.; 126,80 mg; 0,16 ml), y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxa-trifosfinano (0,47 mmol; 1,44 eq.; 300,00 mg; 0,30 ml) (T3P)

25 para dar 4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (24,10 mg; 0,05 mmol) como un sólido blanco. MS: m/z = 489,5 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,12 (d, J = 37,0 Hz, 3H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,75 – 1,17 (m, 12H).

Ejemplo 136: 3-(terc-Butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (136)



1 4-(7-(4-((3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-metil)-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato terc-butilo

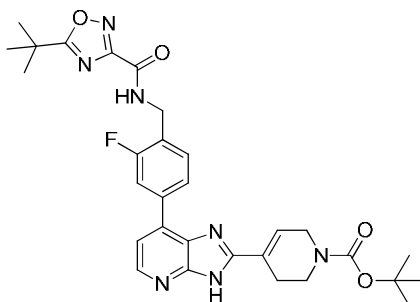
5 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,12 mmol; 1,00 eq.; 51,00 mg) con ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,14 mmol; 1,20 eq.; 24,59 mg) en una solución de DIPEA (0,36 mmol; 3,00 eq.; 46,69 mg; 0,06 ml) en DCM. Entonces se adicionó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (0,47 mmol; 3,91 eq.; 300,00 mg; 0,30 ml) (T3P) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Todo el solvente luego se removió y el residuo se disolvió en 5 mL de DMSO. La reacción luego se purificó en 175 g de C18 (15 micrones) columna y un gradiente de 20-100% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-((3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (13,00 mg; 0,02 mmol) como un sólido blanco. MS: *m/z* = 576,6 [M+H]⁺.

3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

15 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-((3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,04 mmol; 1,00 eq.; 24,00 mg) con TFA (2,00 ml) en DCM (31,20 mmol; 831,50 eq.; 2650,00 mg; 2,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todo el solvente luego se removió y el residuo se purificó en el sistema Waters-2 Prep usando un gradiente de 20-80% de CH₃CN/agua (hidróxido de amonio al 0,1%) durante 27 minutos. El producto deseado se eluye alrededor de 18 minutos.

20 Las fracciones que contienen el producto deseado (como se juzga por análisis LC-MS) se combinaron, luego se concentraron a sequedad en el Genevac EZ-2 Plus para dar 2-fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (12,00 mg; 0,02 mmol). MS: *m/z* = 576,6 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

25 Ejemplo 137: 4-(7-(4-((5-(terc-Butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (137)



Éster terc-butílico del ácido 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

30 2-Bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (4,30 mmol; 1,00 eq.; 1000,00 mg), carbonato de potasio (12,91 mmol; 3,00 eq.; 1783,57 mg), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,43 mmol; 0,10 eq.; 351,29 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionó dioxano (117,36 mmol; 27,28 eq.; 10340,00 mg; 10,00 ml) y agua (55,51 mmol; 12,90 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 120°C durante 2h en microondas. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita, lavando con diclorometano/MeOH 1:1 (75 mL total). Se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (SiO₂ 50 g; 2-10% MeOH/CH₂Cl₂ 10 CV.) Se concentraron las fracciones del producto y se secaron en bomba. El material será llevado hacia adelante sin purificación adicional. Se obtuvo éster terc-butílico del ácido

4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (1001,60 mg; 2,57 mmol) como producto de sólido marrón. MS: $m/z = 335,8$ $[M+H]^+$.

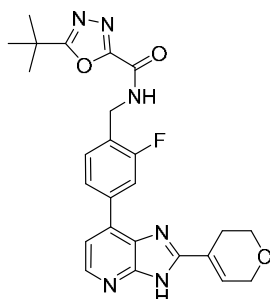
Éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

- 5 Éster terc-butílico del ácido 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (1,33 mmol; 1,00 eq.; 444,00 mg), ácido 4-(aminometil-3-fluorofenilborónico, HCl (1,72 mmol; 1,30 eq.; 354,15 mg), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,13 mmol; 0,10 eq.; 108,30 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. El tubo de reacción se desgasificó con Ar y se calentó a 140°C durante la noche. Se purificó en 100 g de SiO₂ usando un gradiente de 0-100% de 50% de MeOH/EtOAc para dar éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (171,00 mg; 0,40 mmol). MS: $m/z = 423,2$ $[M+H]^+$.

Éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-[(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-amino]-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

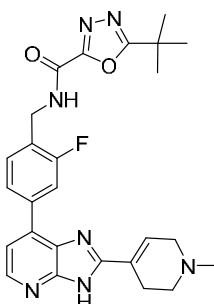
- 15 A un tubo de reacción de 5 mL con barra agitadora se adicionó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,09 mmol; 1,00 eq.; 40,00 mg), ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (0,11 mmol; 1,20 eq.; 19,29 mg) y DIPEA (0,28 mmol; 3,00 eq.; 36,62 mg; 0,05 ml). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A esta mezcla se adicionó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfano (0,11 mmol; 1,20 eq.; 72,13 mg; 0,07 ml) mediante jeringa. La reacción se agitó a temperatura ambiente 1,5 hrs. La reacción luego se purificó en 175 g de columna C18 (15 micrones) y un gradiente de 20-100% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) durante 38 minutos (COMPUESTO SE ELUYE MUY TARDE A 100%) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-[(5-terc-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-3-carbonil)-amino]-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (110,00 mg; 0,18 mmol). MS: $m/z = 576,3$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 - 7,86 (m, 2H), 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,66-1,49 (m, 18H).

- 25 Ejemplo 138: 5-(terc-Butil)-N-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorobencil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (138)



- El compuesto del título se hizo de una manera similar a aquel descrito para el ejemplo 139 usando 7-cloro-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,31 mmol; 1,00 eq.; 72,00 mg), ácido (4-((5-(terc-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)metil)-3-fluorofenil)borónico (0,37 mmol; 1,20 eq.; 117,72 mg), carbonato de potasio (1,22 mmol; 4,00 eq.; 168,89 mg) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,03 mmol; 0,10 eq.; 24,95 mg). Dioxano (23,47 mmol; 76,83 eq.; 2068,00 mg; 2,00 ml) y agua (27,75 mmol; 90,85 eq.; 500,00 mg; 0,50 ml) para dar 4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carboxílico (11,00 mg; 0,02 mmol.) MS: $m/z = 477,5$ $[M+H]^+$.

- 35 Ejemplo 139: 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (139)

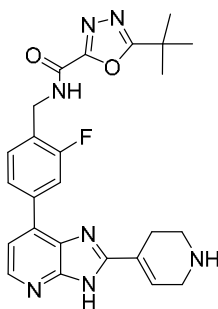


2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina

7-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,85 mmol; 1,00 eq.; 212,00 mg), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, HCl (1,11 mmol; 1,30 eq.; 227,63 mg), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,09 mmol; 0,10 eq.; 69,61 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A la mezcla de reacción se adicionó carbonato de potasio (1,70 mmol; 2,00 eq.; 235,61 mg), dioxano (46,94 mmol; 55,07 eq.; 4136,00 mg; 4,00 ml), y agua (55,51 mmol; 65,12 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 140°C durante la noche. La reacción luego se filtró a través de Celita y se purificó directamente en C18 usando un gradiente 20-60% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%). Dio 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (51,00 mg; 0,14 mmol.) MS: m/z = 338,2 [M+H]⁺.

2-Fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Se combinó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (0,15 mmol; 1,00 eq.; 51,00 mg) con ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (0,18 mmol; 1,20 eq.; 30,87 mg) en una solución de DIPEA (0,45 mmol; 3,00 eq.; 58,61 mg; 0,08 ml) en DCM. Entonces se adicionó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfano (0,47 mmol; 3,12 eq.; 300,00 mg; 0,30 ml) (T3P) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Todo el solvente luego se removió y el residuo se disolvió en 5 mL de DMSO. La reacción luego se purificó en el sistema de purificación de fase invertida de Waters usando un gradiente de 10-60% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%). Dio 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (10,70 mg; 0,02 mmol) como un sólido blanco. MS: m/z = 248,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 140: 2-Fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (140)4-(7-Cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

2-Bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (4,30 mmol; 1,00 eq.; 1000,00 mg), carbonato de potasio (12,91 mmol; 3,00 eq.; 1783,57 mg), y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,43 mmol; 0,10 eq.; 351,29 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionó dioxano (117,36 mmol; 27,28 eq.; 10340,00 mg; 10,00 ml) y agua (55,51 mmol; 12,90 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 120°C durante 2h en microondas. La reacción luego se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con DCM/MeOH 1:1 (150 mL total). El filtrado se concentró y se cargó en muestra de 25g KP-NH (método de carga seca con 25 g de SiO₂). Se purificó por cromatografía en columna (HP-Si 50 g; 2-10% de MeOH/DCM 10 CV). Dio éster terc-butílico del ácido 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (1001,60 mg; 2,57 mmol) como un sólido marrón como producto. MS: m/z = 335,1 [M+H]⁺.

4-(7-(4-(Aminometil)-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Éster terc-butílico del ácido 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (1,49 mmol; 1,00 eq.; 500,00 mg), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, HCl (1,94 mmol; 1,30 eq.; 398,82 mg), carbonato de potasio (2,99 mmol; 2,00 eq.; 412,80 mg) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,15 mmol; 0,10 eq.; 121,96 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con argón. A la mezcla de reacción se adicionó dioxano (46,94 mmol; 31,43 eq.; 4136,00 mg; 4,00 ml) y agua (55,51 mmol; 37,17 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml) mediante jeringa. El tubo de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 140°C durante la noche. Se purificó en 100 g de SiO₂ usando un gradiente de 0-100% de 50% de MeOH/EtOAc para dar éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (186,00 mg; 0,43 mmol) que se usó sin purificación adicional. MS: m/z = 424,2 [M+H]⁺.

4-(7-(4-((5-(terc-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-metil)-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de 5-terc-butilo

Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,12 mmol; 1,00 eq.; 51,00 mg) con ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (0,14 mmol; 1,20 eq.; 24,59 mg) en una solución de DIPEA (0,36 mmol; 3,00 eq.; 46,69 mg; 0,06 ml) en DCM. Luego se adicionó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5, 2,4,6]trioxatrinofosfinano (0,47 mmol; 3,91 eq.; 300,00 mg; 0,30 ml) (T3P) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Todo el solvente luego se removió y el residuo se disolvió en 5 mL de DMSO. El material se purificó por cromatografía de fase invertida usando 80 g de C18 (30 micrones) y un gradiente de 20-90% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-((5-(terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (51,00 mg; 0,09 mmol) como un sólido blanco. MS: m/z = 576,2 [M+H]⁺.

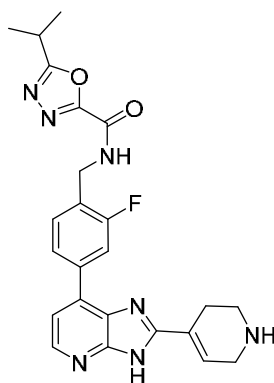
2-Fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-((5-(terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-metil)-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,02 mmol; 1,00 eq.; 14,00 mg) con HCl 4N en Dioxano (1,00 ml) en DCM (31,20 mmol; 1425,43 eq.; 2650,00 mg; 2,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El material entonces se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de fase invertida usando 80 g de C18 (30 micrones) y un gradiente de 20-90% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar 2-fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (3,2 mg, 0,01 mmol) como un sólido blanco. MS: m/z = 576,6 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

2-Fluoro-4-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

4-(7-Cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,25 mmol; 1,00 eq.; 64,00 mg), ácido (4-((5-(terc-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)metil)-3-fluorofenil)borónico (0,29 mmol; 1,20 eq.; 94,60 mg), carbonato de potasio (0,98 mmol; 4,00 eq.; 135,73 mg) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,02 mmol; 0,10 eq.; 20,05 mg). Luego se adicionaron dioxano (117,36 mmol; 478,02 eq.; 10340,00 mg; 2,00 ml) y agua (55,51 mmol; 226,10 eq.; 1000,00 mg; 0,50 ml) y el tubo de reacción se evacuó luego se rellenó nuevamente con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó a 140°C durante la noche. La reacción cruda luego se purificó directamente en 175 g de C18 de 15 micrones usando un gradiente de 5-95% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron a sequedad en el rotovapor luego se secaron a alto vacío durante 1 hr. 2-Fluoro-4-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (3,60 mg; 0,01 mmol) como un sólido marrón oscuro. MS: m/z = 502,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 20,0 Hz, 2H), 8,10-7,79 (m, 3H), 7,58 – 7,31 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,77-5,68 (m, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 142: 2-Fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (142)



Éster terc-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-4-((5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino)-metil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

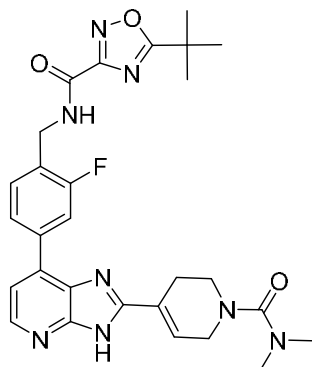
A un tubo de reacción de 5 mL con barra agitadora se adicionó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,14 mmol; 1,00 eq.; 60,00 mg) descrito anteriormente, ácido 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (0,18 mmol; 1,25 eq.; 27,65 mg) y gota a gota (0,18 mmol; 1,25 eq.; 82,56 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A esta mezcla se adicionó DMF (25,94 mmol; 183,08 eq.; 1896,00 mg; 2,00 ml) y *n,n*-diisopropiletilamina (0,43 mmol; 3,00 eq.; 54,94 mg; 70,43 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 1,5 mL de DMSO se adicionó a la reacción y este material se purificó usando una columna de 175 g C18 (15 micrones) y un gradiente de 20-100% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar

éster terc-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-4-[[5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (10,00 mg; 0,02 mmol). MS: m/z = 562,6 $[M+H]^+$.

2-Fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

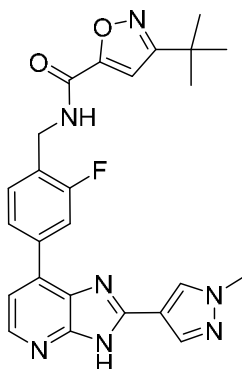
- 5 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-[7-(3-fluoro-4-[[5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,02 mmol; 1,00 eq.; 13,00 mg) con DCM (156,01 mmol; 7488,36 eq.; 13250,00 mg; 1,50 ml) y luego se trató con TFA (134,62 mmol; 6462,00 eq.; 15350,00 mg; 1,50 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 horas. La reacción luego se purificó directamente en 55 g de C18 usando un gradiente de 20-80% de CH_3CN/H_2O (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar 2-fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (2,00 mg; 0,00 mmol). MS: m/z = 462,4 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 3 H), 3,01 – 2,87 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 6H).

- 15 Ejemplo 143: Dimetilamida del ácido 4-[7-(4-[[5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-amino]-metil]-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (143)



- 20 Se disolvió 2-fluoro-4-[2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (0,02 mmol; 1,00 eq.; 11,20 mg) en DCM junto con DIPEA (0,24 mmol; 10,00 eq.; 30,44 mg; 0,04 ml). Luego se adicionó cloruro de dimetilcarbamoilo (0,04 mmol; 1,50 eq.; 3,80 mg) en una porción. La reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio. 10 mL de DCM se adicionó. La reacción se tomó luego las fases se dejaron separar. La fase orgánica (fondo) se removió con una pipeta y luego se combinó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 5 mL de DMSO luego se purificó usando fase invertida C18 (10 micrones) con un gradiente de 5-95% de MeOH en agua (hidróxido de amonio al 0,1%) para dar dimetilamida del ácido 4-[7-(4-[[5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-amino]-metil]-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (6,20 mg; 0,01 mmol) como un sólido blanco. MS: m/z = 547,6 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,52 – 7,99 (m, 2H), 7,83 – 7,35 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,68 – 4,42 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,91 – 2,67 (m, 10H), 1,48 (s, 9H).

- 25 Ejemplo 144: 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)isoxazol-5-carboxamida (144)

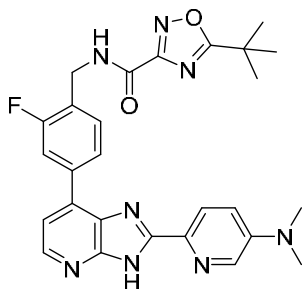


30

En un frasco de reacción de 40 mL seco se combinó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (0,43 mmol; 1,00 eq.; 200,00 mg), DIPEA (1,30 mmol; 3,00 eq.; 168,40 mg; 0,22 ml), and DCM (78,00 mmol; 179,60 eq.; 6625,00 mg; 5,00 ml). Luego se adicionó cloruro de 3-terc-butil-isoxazol-5-carbonilo (0,48 mmol; 1,10 eq.; 89,64 mg) gota a gota a la reacción mediante adición de jeringa y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. La reacción se extinguió con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) luego se diluyó con DCM (20 mL). La reacción se tapó y se agitó y las fases se dejaron separar durante 15 minutos. La fase orgánica (fondo) se recolectó. La fase orgánica luego se purificó en Biotage-2 usando 100 g de KPH SiO₂ usando un gradiente de 0-15% de MeOH en EtOAC durante 38 minutos (compuesto se eluye a 10% de MeOH/EtOAC) para dar 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-isoxazol-5-carboxílico e (194,00 mg; 0,40 mmol) como un sólido blanco en sequedad. MS: m/z = 474,5 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 8,10-7,79 (m, 2H), 7,58 – 7,31 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 146: 4-[2-(5-Dimetilamino-piridin-2-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (146)



[6-(7-Cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piridin-3-il]-dimetil-amina

Se calentaron 4-cloro-piridina-2,3-diamina (1,39 mmol; 1,00 eq.; 200,00 mg), ácido polifosfórico (12750,00 mg) y ácido 5-dimetilamino-piridina-2-carboxílico (1,67 mmol; 1,20 eq.; 277,78 mg) a 130°C durante 2 días. La mezcla de reacción luego se trató con agua (50 ml). Luego se usó una espátula para romper aparte el material viscoso grueso y disolver en el agua. Algo del hielo entonces se adicionó y el pH se ajustó con cloruro de amonio (18,69 mmol; 13,42 eq.; 1000,00 mg) y NaOH (200,02 mmol; 143,58 eq.; 8000,00 mg) a neutro. El producto se precipitó a pH=8 (papel de tornasol) y la suspensión se enfrió a 5°C en hielo durante 30 min luego se filtró en una unidad de filtro de plástico. El precipitado se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto deseado 6-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piridin-3-il]-dimetil-amina (445,00 mg; 1,63 mmol) como un sólido amorfo canela. El material se llevó hacia adelante sin purificación. MS: m/z = 248,7 [M+H]⁺.

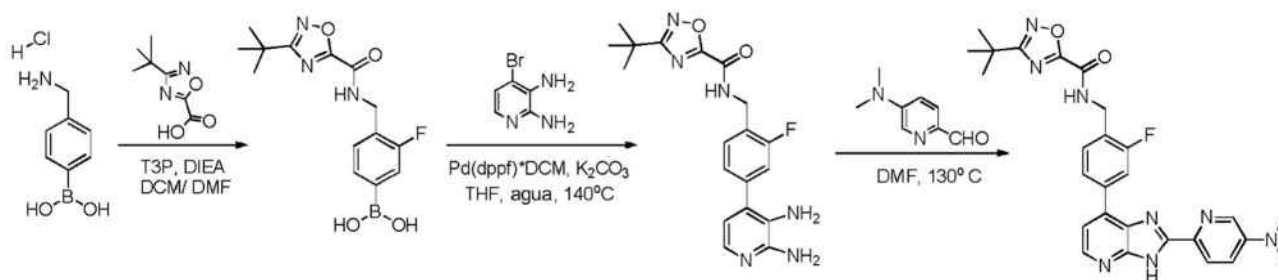
[6-[7-(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piridin-3-il]-dimetil-amina

[6-(7-Bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piridin-3-il]-dimetil-amina (1,40 mmol; 1,00 eq.; 446,00 mg), ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, HCl (1,68 mmol; 1,20 eq.; 345,54 mg), carbonato de potasio (5,61 mmol; 4,00 eq.; 774,93 mg) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,14 mmol; 0,10 eq.; 114,47 mg). Luego se adicionaron dioxano (117,36 mmol; 83,72 eq.; 10340,00 mg) y agua (55,51 mmol; 39,60 eq.; 1000,00 mg; 1,00 ml) y el tubo de reacción se evacuó luego se rellenó nuevamente con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó a 140°C durante la noche. Se cargó directamente en 50 g de SiO₂ y se purificó por cromatografía Biotage (2-10% de MeOH/CH₂Cl₂ 15 CV). Se concentraron las fracciones del producto y se secaron en bomba. Dio [6-[7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-piridin-3-il]-dimetil-amina (59,00 mg; 0,10 mmol.) MS: m/z = 363,2 [M+H]⁺.

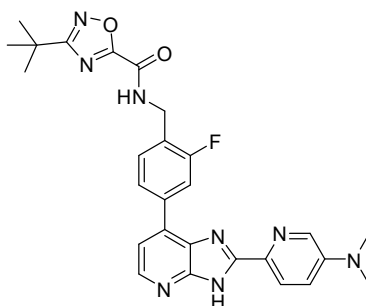
4-[2-(5-Dimetilamino-piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

[6-[7-(4-Aminometil-3-fluoro-fenil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il]-piridin-3-il]-dimetil-amina (0,16 mmol; 1,00 eq.; 59,00 mg), sodio del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (0,20 mmol; 1,25 eq.; 39,10 mg) y pybrop (0,20 mmol; 1,25 eq.; 94,87 mg). El tubo se selló y se hizo fluir con Ar. A esta mezcla se adicionó DMF (25,94 mmol; 159,33 eq.; 1896,00 mg; 2,00 ml) y n,n-diisopropil-etilamina (0,49 mmol; 3,00 eq.; 63,12 mg; 80,93 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Aproximadamente 1 mL del DMF se removió en rotovapor y la reacción se diluyó con DCM (20 mL). Se lavó con carbonato ácido de sodio (saturado) seguido por agua (2xs). La capa orgánica se concentró a aproximadamente 10 mL en rotovapor luego se intentó la purificación de la mitad (5 mL) en 25 g de SiO₂ (15 micrones) por cromatografía con evaporación instantánea usando un gradiente de 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ durante 38 minutos, luego 10-20% durante 10 minutos, luego se hizo fluir con 40% de MeOH/DCM durante 5 min). Este material se purificó usando una columna de 30 mm x 250 mm Sunfire OBD C18 y un gradiente de 5-95% de CH₃CN/H₂O (hidróxido de amonio al 0,1%) durante 25 minutos para dar 4-[2-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (26,30 mg; 0,05 mmol.) MS: m/z = 514,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,42 – 8,12 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

Esquema de reacción 47



Ejemplo 148. 3-(terc-butil)-N-(4-(2-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (148)



5 Ácido (4-((3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)-metil)-3-fluorofenil)borónico

A un matraz de reacción con una barra de agitado magnética se adicionó ácido 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (4,56 g; 26,77 mmol; 1,10 eq.), DCM (100,00 ml), y N,N-diisopropiletilamina (16,96 ml; 97,36 mmol; 4,00 eq.). La suspensión de agitación luego se trató con una solución de 50% de acetato de etilo de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatrinafinano (23,20 ml; 36,51 mmol; 1,50 eq.). Los sólidos no se disolvieron después de 5 min se adicionó DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y después de 15 min la solución turbia se trató con sal de HCl de ácido 4-(aminometil)-3-fluoro-fenilborónico (5,00 g; 24,34 mmol; 1,00 eq.) como un sólido. La agitación se continuó a temperatura ambiente (pH = 9). Después de 3hr se adicionaron 5,0 mL de T₃P adicionales (50% en acetato de etilo) y la reacción se agitó durante el fin de semana. El análisis de LC-MS 3 días más tarde no mostró cambio. La reacción se concentró parcialmente, se tomó en acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (3x50 mL) y salmuera (1x25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a un rendimiento 4,27 g de un aceite dorado que se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (Biotage): 100 g columna usando 0-10% de MeOH/ DCM durante 20 min a un gasto de flujo de 50 mL/min. Producto eluido ~ 16 min. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se secaron para producir 3,32 g (43%) de ácido (4-((3-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamido)metil)-3-fluorofenil)borónico como un aceite dorado. HPLC: 93% de pureza. MS: 322 [M+H]⁺

20 3-(terc-butil)-N-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluoro-bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

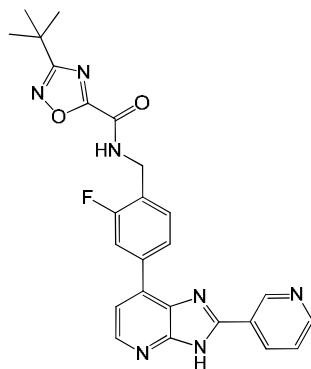
Se combinaron 4-bromo-piridina-2,3-diamina (1,60 g; 8,51 mmol; 1,00 eq.), ácido [4-[[3-(terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]borónico (3,28 g; 10,21 mmol; 1,20 eq.), 1,1'-complejo de diclorometano de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (694,92 mg; 0,85 mmol; 0,10 eq.), y carbonato de potasio (4,70 g; 34,04 mmol; 4,00 eq.) en un tubo de microondas. El tubo se selló y luego se evacuó/se relleno nuevamente con N₂ (3x). Entonces se adicionó THF/agua (5:1, 24 mL). El tubo se evacuó/se relleno nuevamente con N₂ (3x) y se irradió en un microondas a 120 grados C durante 1hr. La LC-MS indicó el producto como el mayor pico UV (MSES+:385) y ningún material de inicio. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), se filtró a través de Celita, y se concentró parcialmente. La solución negra se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y luego se filtró a través de Celita nuevamente. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). La capa de acetato de etilo combinada se concentró en SiO₂ y se purificó en 100 g de una columna Biotage usando 80-100% de acetato de etilo/hexano durante 10 min a un gasto de flujo de 50 mL/min. Las fracciones del producto se combinaron, concentraron, y se secaron para producir 2,08 g (64%) de 3-(terc-butil)-N-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida como una espuma frágil canela. HPLC: 98% de pureza. MS: 385 [M+H]⁺.

35 3-(terc-butil)-N-(4-(2-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

En un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (150,00 mg; 0,39 mmol; 1,00 eq.), 5-dimetilamino-piridina-2-carbaldehído (73,25 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.), y DMF (3,00 mL). El frasco se selló y la solución resultante se agitó durante 15 h a 120 grados Celsius. La LC-MS a 15hr indicó que ambos materiales de inicio se presentaron además del producto. La reacción luego se extinguió por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x25 mL) y las capas

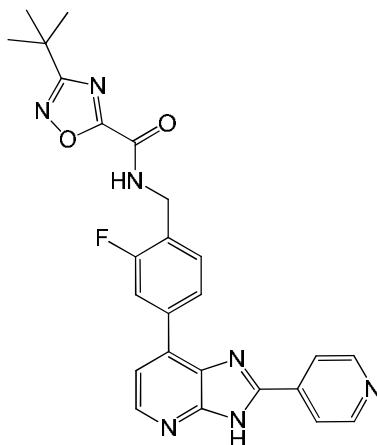
orgánicas se combinaron. La capa DCM tuvo sólidos presentes que se filtraron y se enjuagaron con DCM. La LC-MS del filtrado DCM no mostró producto presente. El sólido se secó bajo alto vacío para producir 62 mg (31%) de 3-(terc-butil)-N-(4-(2-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (MSC2578488A-1) como un sólido amarillo. HPLC: 100% de pureza. MS: 515 [M+H]⁺ ion. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,46 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,36 - 8,20 (m, 4H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (d, 1H), 4,63 - 4,61 (bs, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 149. 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (149)



En un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (150,00 mg; 0,39 mmol; 1,00 eq.), piridina-3-carbaldehído (52,24 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.), y DMF (3,00 ml; 38,77 mmol; 99,34 eq.). La solución resultante se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche a 130 grados Celsius. Después de 20hr la reacción luego se extinguió por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x25 mL) y las capas orgánicas se combinaron. El DCM se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (2,0 mL) y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; ácido fórmico al 0,1% modificado fases móviles (A = agua, B= ACN); gradiente 20-55%B durante 15 min a 60 mL/min). El producto eluyó a 47% de ACN. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 28 mg de 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 472 [M+H]⁺ ion. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,95 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

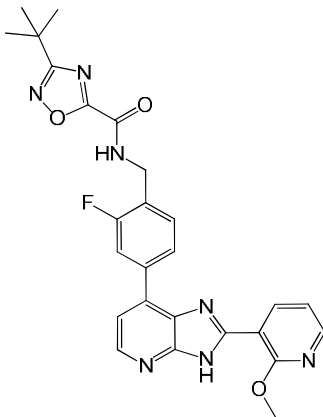
Ejemplo 150. 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (150)



En un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (150,00 mg; 0,39 mmol; 1,00 eq.), piridina-4-carbaldehído (52,24 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.), y DMF (3,00 ml; 38,77 mmol; 99,34 eq.). La solución resultante se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche a 130 grados Celsius. Después de 20 hr la reacción luego se extinguió por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x25 mL) y las capas orgánicas se combinaron. El DCM se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (2,0 mL) y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150 mm C-18; ácido fórmico al 0,1% modificado fases móviles (A = agua, B= ACN); gradiente 20-55%B durante 15 min a 60 mL/min). El producto eluyó a 45% de ACN. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 5 mg (3%) de 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 472 [M+H]⁺ ion. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (t, 1H), 8,80 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,22 (d, 3H), 7,63 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 151. 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(2-metoxi-piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (151)



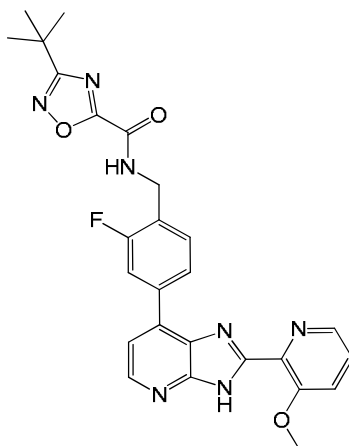
5

10

15

En un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (150,00 mg; 0,39 mmol; 1,00 eq.), 2-metoxi-piridina-3-carbaldehído (66,89 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.), y DMF (3,00 ml; 38,77 mmol; 99,34 eq.). La solución resultante se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche a 130 grados Celsius. Después de 20 hr la reacción luego se extinguió por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x25 mL) y las capas orgánicas se combinaron. EL DCM se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (2,0 mL) y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B = ACN); gradiente 20-70% B durante 15 min a 60 mL/min). El producto se eluyó con 68% ACN. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 16 mg (8%) de 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(2-metoxipiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida como un sólido blanco. HPLC: 98% de pureza. MS: 502 [M+H]⁺ ion. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,45 (bs, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,10 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 152. 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(3-metoxi-piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (152)



20

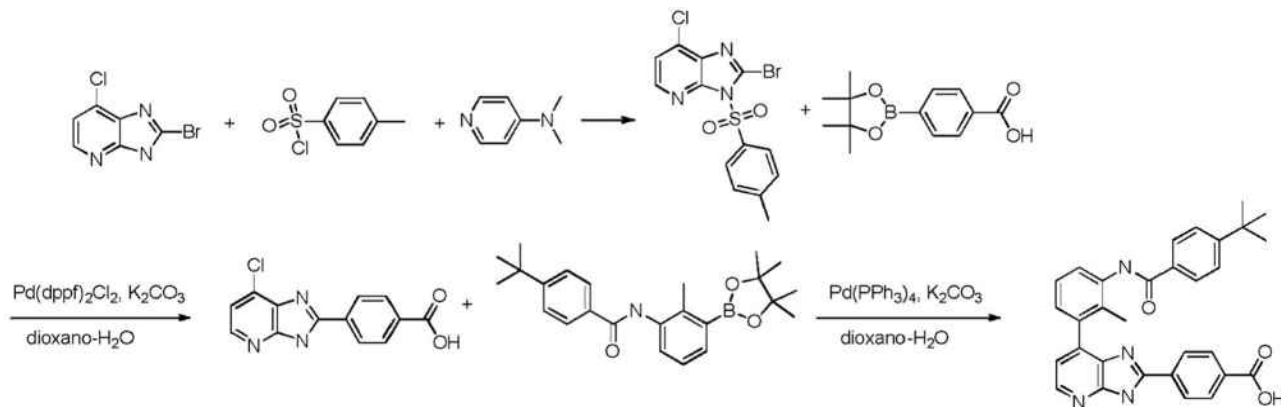
25

30

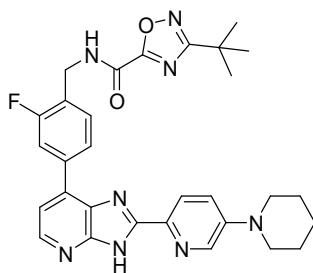
En un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (150,00 mg; 0,39 mmol; 1,00 eq.), 3-metoxi-piridina-2-carbaldehído (66,89 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.), y DMF (3,00 ml; 38,77 mmol; 99,34 eq.). La solución resultante se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche a 130 grados Celsius. Después de 20 hr la reacción luego se extinguió por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x25 mL) y las capas orgánicas se combinaron. EL DCM se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (2,0 mL) y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B = ACN); gradiente 20-55%B durante 15 min a 60 mL/min). El producto se eluyó con 47% ACN. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 36 mg (18%) de 3-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-(2-(3-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida como un sólido blanco. HPLC: 94% de pureza. MS: 502 [M+H]⁺ ion. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-

d6) δ 13,40 (s, 1H), 9,93 (t, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,38 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,61 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Esquema de reacción 48



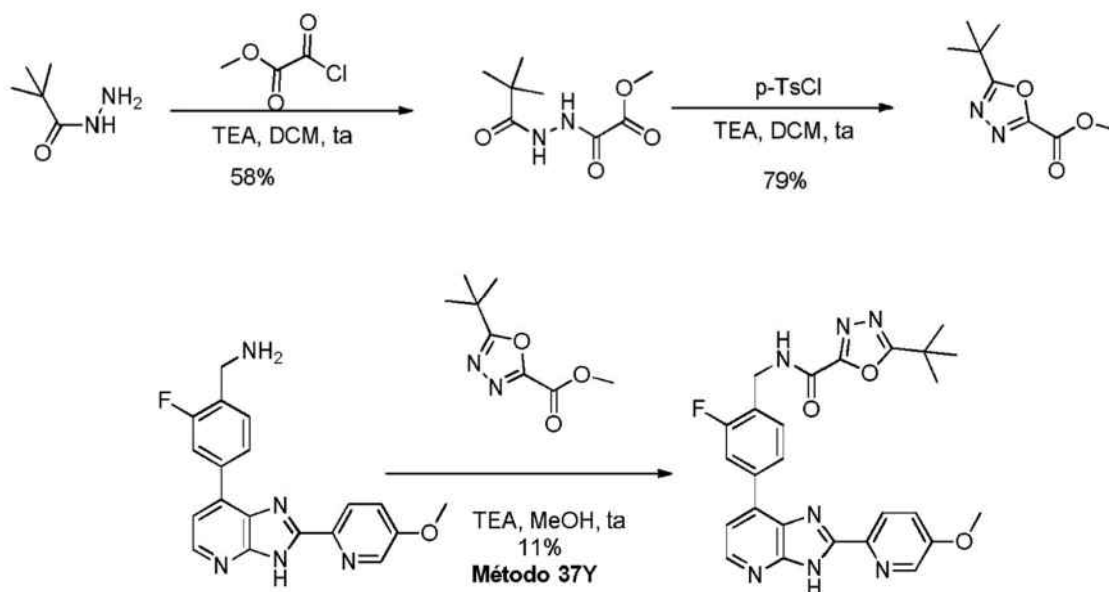
5 Ejemplo 157. 3-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



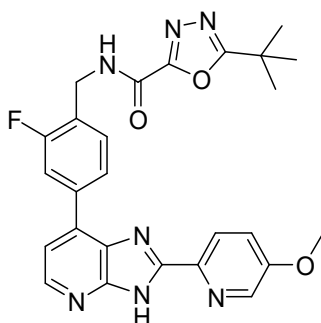
3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvieron (Z)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropimidamida (2 g, 16,36 mmol, 1,00 equiv) y piridina (4,1 g, 51,83 mmol, 3,17 equiv) en DCE (20 mL), al cual se adicionó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (2,3 g, 17,84 mmol, 1,09 equiv) gota a gota a 0°C. La solución resultante entonces se agitó durante 2 h a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 40 mL de solución de cloruro de hidrógeno (2 N) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo como aceite amarillo (2,5 g, 83% de rendimiento). MS: m/z = 185,0 $[M+H]^+$.

3-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida: se preparó 3-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 13 mg (27%) a partir de (2-fluoro-4-[2-[5-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metanamina y 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 37Y. HPLC: 98,9% de pureza. MS: m/z = 555,4 $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,53 (br s, 1H), 9,92 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,45 - 8,27 (m, 3H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,65 - 7,43 (m, 3H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

Esquema de reacción 51



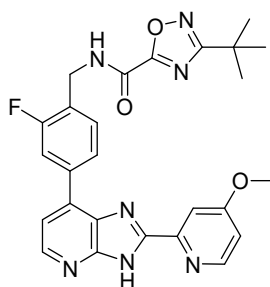
Ejemplo 158. 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida



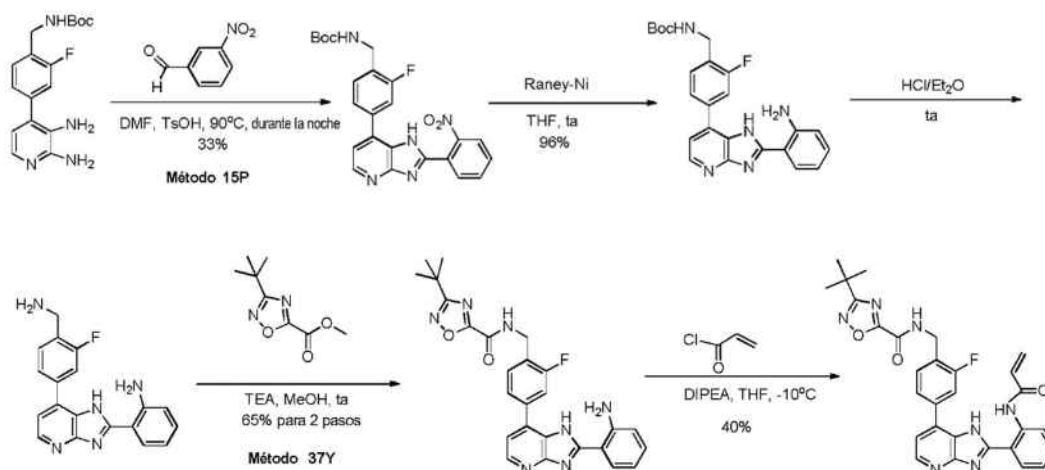
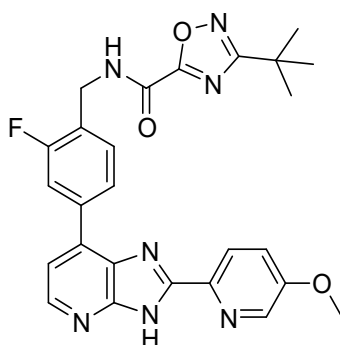
5 2-(2,2-Dimetilpropanohidrazido)-2-oxoacetato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvieron 2,2-dimetilpropanohidrazida (1,0 g, 8,61 mmol, 1,00 equiv) y TEA (1,132 g, 11,19 mmol, 1,30 equiv) en diclorometano (20 mL), al cual se adicionó 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (1,160 g, 9,47 mmol, 1,10 equiv) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con diclorometano
10 (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-(2,2-dimetilpropanohidrazido)-2-oxoacetato de metilo como sólido amarillo claro (1,01 g, 58%).

5-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvieron 2-(2,2-dimetilpropanohidrazido)-2-oxoacetato de metilo (900 mg, 4,45 mmol, 1,0 equiv) y TEA (585,5 mg, 5,79 mmol, 1,30 equiv) en diclorometano (30 mL), al cual se adicionó lentamente cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (933,4 mg, 4,90 mmol, 1,10 equiv) a 0°C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (650 mg, 79% de rendimiento) como sólido amarillo. MS: m/z = 184,9 $[M+H]^+$.

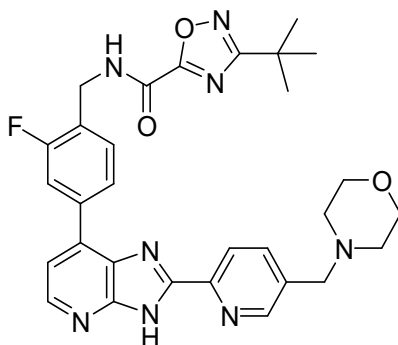
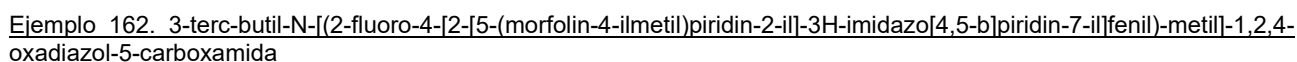
5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida: se preparó 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida 10 mg (11%) a partir de [2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina y 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo usando el método 37Y. HPLC: 97,7% de pureza. MS: m/z = 502,3 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,17 (br s, 1H), 9,90-9,87 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 2H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 4,64-4,60 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 159. 3-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

Se preparó 3-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(4-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 10 mg (15% para tres etapas) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 4-metoxipiridina-2-carbaldehído y 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 15P, 19T y 37Y. HPLC: 95,1% de pureza. MS: $m/z = 502,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,89 (br s, 1H), 9,94 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Esquema de reacción 52Ejemplo 161. 3-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

Se preparó 3-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 23,4 mg (25% para 3 pasos) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-metoxipiridina-2-carbaldehído, HCl en MeOH y 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 15P, 19T y 37Y. HPLC: 97,6% de pureza. MS: $m/z = 502,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,75 (br s, 1H), 9,96-9,92 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,46-8,36 (m, 2H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 4,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

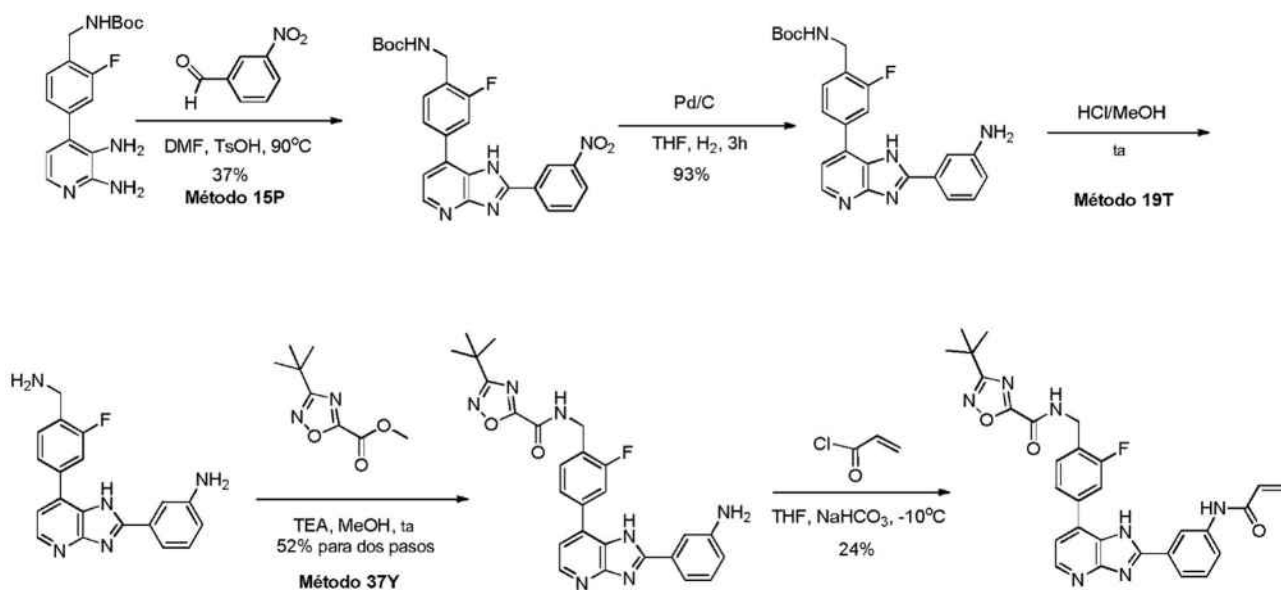


- 147

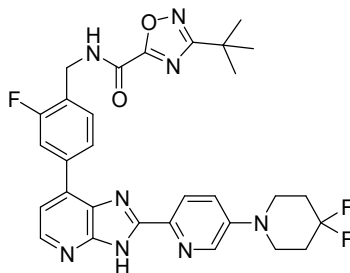
purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil)metil]carbamato de terc-butilo (55 mg, 18% para 3 pasos) como sólido amarillo. MS: $m/z = 519,5$ $[M+H]^+$.

5 3-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida: se preparó 3-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 5 mg (14% para dos pasos) a partir de N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-fenil)metil]carbamato de terc-butilo, 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 19T y 37Y. HPLC: 98,9% de pureza. MS: $m/z = 571,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): 13,89 (br s, 1H), 9,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,72-8,64 (m, 1H), 8,45-8,16 (m, 4H), 7,96 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H),
10 7,63-7,59 (m, 2H), 4,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 6H), 2,41 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 1,37 (s, 9H).

Esquema de reacción 54



Ejemplo 164. 3-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

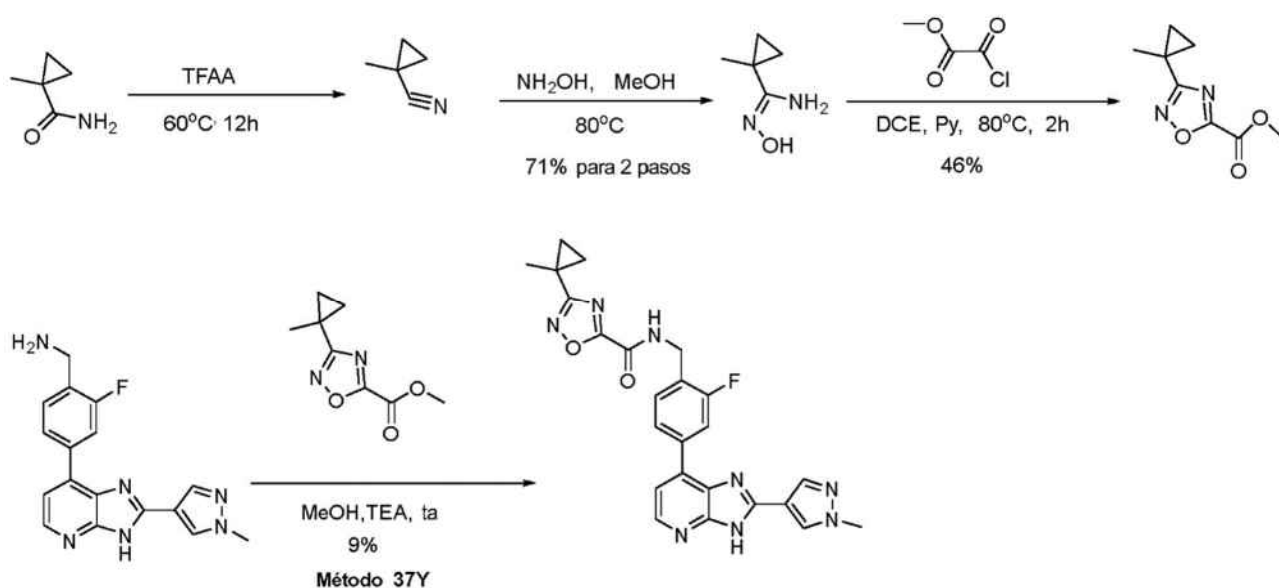


15

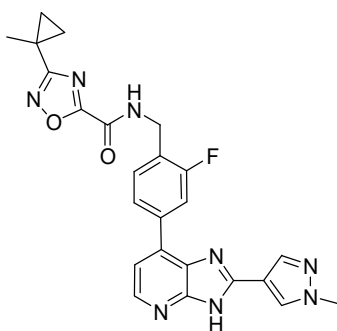
Se preparó 3-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 7,4 mg (8%) a partir de (4-[2-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)-metanamina, 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 37Y. HPLC: 93,0% de pureza. MS: $m/z = 591,2$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,61 (br s, 1H), 10,05-9,95 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,59-3,56 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

20

Esquema de reacción 55



Ejemplo 165. N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-3-(1-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



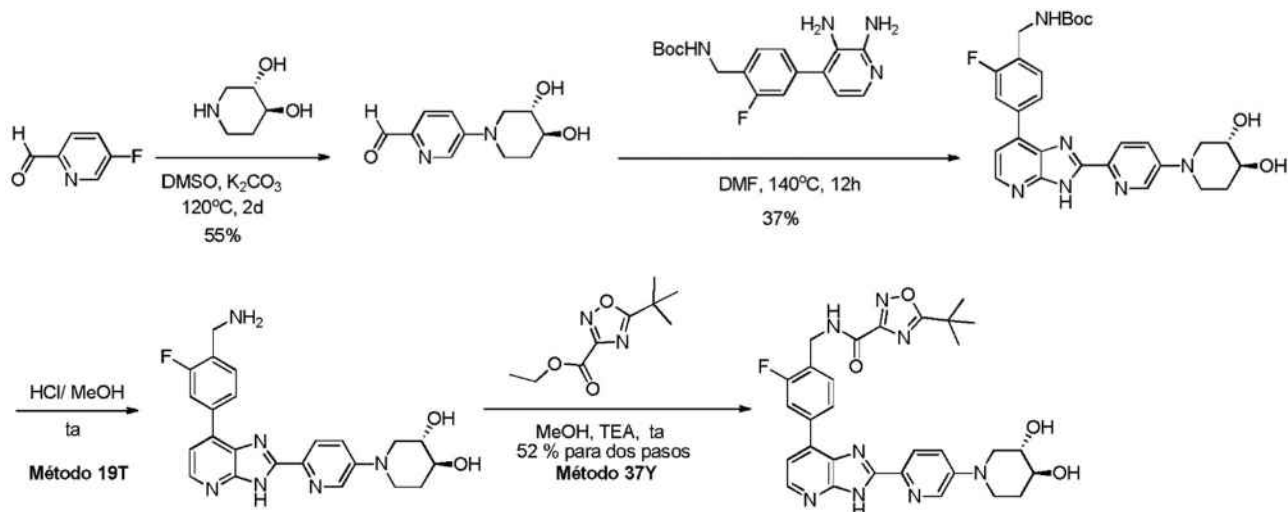
- 5 **1-Metilciclopropano-1-carbonitrilo:** En un tubo sellado de 30-mL, se disolvió 1-metilciclopropano-1-carboxamida (800 mg, 8,07 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL), al cual se adicionó TFAA (8,4 g, 39,99 mmol, 4,96 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 12 h a 60°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 5 mL de agua. El valor de pH de la mezcla resultante se ajustó a 8 usando solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-metilciclopropano-1-carbonitrilo (2 g, crudo) como aceite amarillo.

- 10 **(Z)-N-Hidroxi-1-metilcicloprop-1-carboximidamida:** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 1-metilciclopropano-1-carbonitrilo (1,6 g, 0.2 mmol, 1,00 equiv) en etanol (20 mL), al cual se adicionó una solución de hidroxilamina (1 g, 0.3 mmol, 1,54 equiv) en MeOH a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante la noche a 80°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (Z)-N-hidroxi-1-metilcicloprop-1-carboximidamida (700 mg, 71% para 2 pasos) como aceite amarillo.

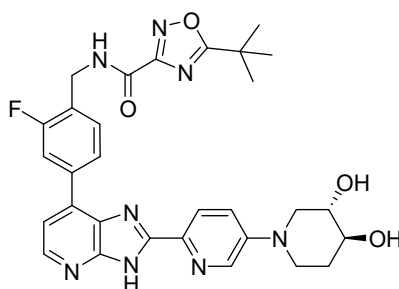
- 15 **3-(1-Metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo:** En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se disolvieron (Z)-N-hidroxi-1-metilcicloprop-1-carboximidamida (544 mg, 4,77 mmol, 1,00 equiv) y piridina (1,4 g, 17,70 mmol, 3,71 equiv) en DCE (10 mL), al cual se adicionó 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (853,4 mg, 6,97 mmol, 1,46 equiv) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, y luego se calentó a 80°C y se agitó durante otras 2 h a 80°C. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (400 mg, 46%) como aceite amarillo.

- 20 **N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida:** se preparó N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 10 mg (9%) a partir de [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina, 3-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 37Y. HPLC: 96,9% de pureza. MS: $m/z = 473,2$ $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-_d₆): δ 13,39 (br s, 1H), 9,88-9,86 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,19-1,18 (m, 2H), 1,00-0,99 (m, 2H).

Esquema de reacción 56



Ejemplo 166. 3-terc-butil-N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



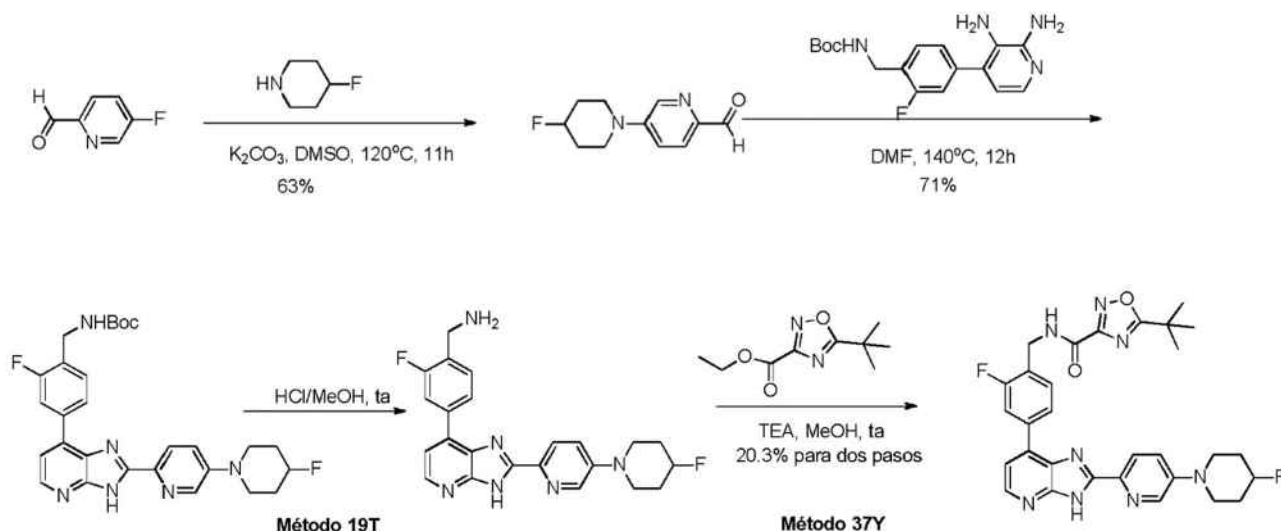
5

5-[(3S,4S)-3,4-Dihidroxipiperidin-1-il]piridina-2-carbaldehído: En un tubo sellado de 30-mL, se disolvieron 5-fluoropiridina-2-carbaldehído (300 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv) y (3S,4S)-piperidina-3,4-diol (281 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (5 mL), al cual se adicionó carbonato de potasio (993 mg, 6,83 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante 2 días a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 50 mL de H₂O. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-piridina-2-carbaldehído (280 mg, 55%) como aceite amarillo. MS: m/z = 223,0 [M+H]⁺.

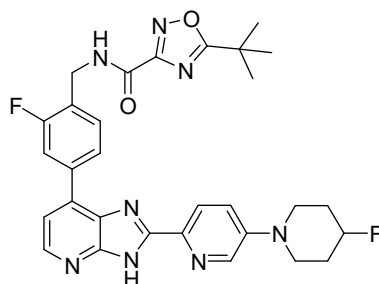
N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-carbamato: En un frasco de 20-mL, se disolvieron N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo (135 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv) y 5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridina-2-carbaldehído (95 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 12 h a 140°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo (80 mg, 37%) como sólido amarillo. MS: m/z = 535,1 [M+H]⁺.

3-terc-butil-N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida: se preparó 3-terc-butil-N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 29,1 mg (52% para dos pasos) a partir de N-[[4-(2-[5-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo usando el método 19T y 37Y. HPLC: 95,3% de pureza. MS: m/z = 587,3 [M+H]⁺. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,54 (br s, 1H), 9,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,44- 8,26 (m, 3H), 8,25-8,14 (m, 2H), 7,65-7,42 (m, 3H), 5,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,41-3,40 (m, 2H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,88-2,86 (m, 1H), 1,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,46-1,45 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Esquema de reacción 57



Ejemplo 167. 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



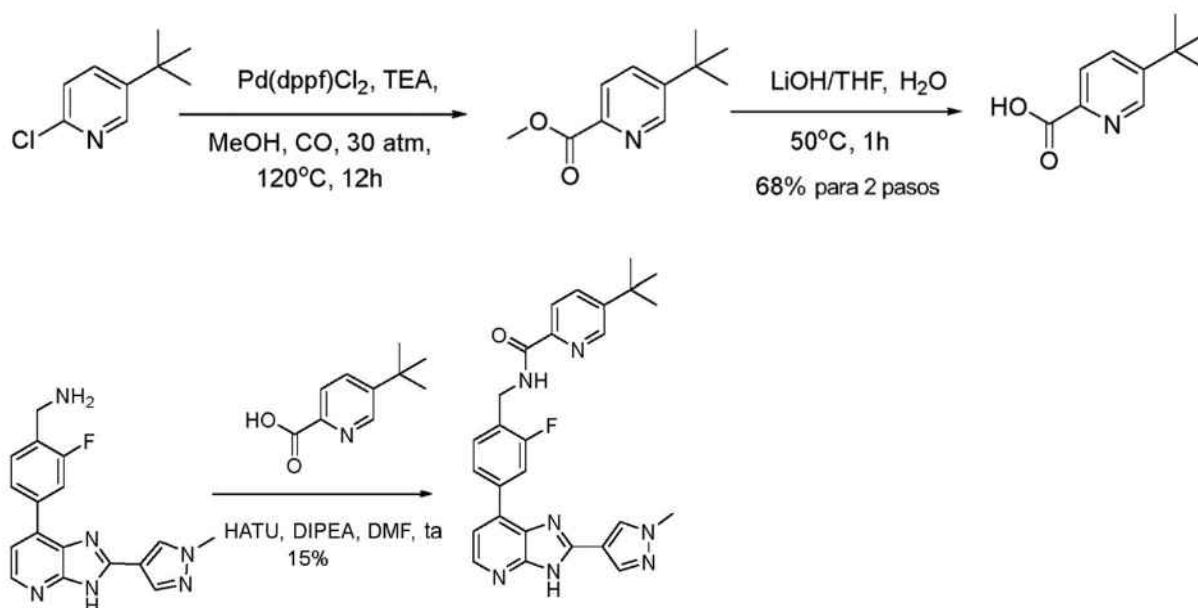
5 5-(4-Fluoropiperidin-1-il)piridina-2-carbaldeído: En un frasco de 8-mL, se disolvieron 5-fluoropiridina-2-carbaldeído (300 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv) y 4-fluoro-piperidina (243 mg, 2,24 mmol, 0,98 equiv) en N,N-dimetilformamida (3 mL), al cual se adicionó carbonato de potasio (993,6 mg, 6,83 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante entonces se agitó durante la noche a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 50 mL de H₂O. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar 5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridina-2-carbaldeído 300 mg (63%) como sólido marrón. MS: m/z = 209,0 [M+H]⁺.

15 N-[(2-Fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo: En un frasco de 8-mL, se disolvió N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo (108 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), al cual se adicionó 5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridina-2-carbaldeído (67,5 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 11 h a 140°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (1% a 10% de gradiente) para proporcionar N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 71%) como sólido marrón. MS: m/z = 521,2 [M+H]⁺.

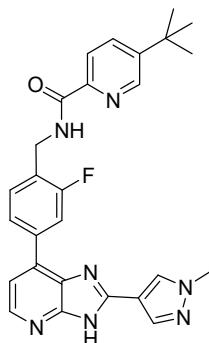
25 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida: se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 21,9 mg (20,3% para dos pasos) a partir de N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo usando el método 19T y 37Y. HPLC: 93,0% de pureza. MS: m/z = 573,2 [M+H]⁺. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,58 (br s, 1H), 9,55 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 2H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 4,99-4,75 (m, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

30

Esquema de reacción 58



Ejemplo 168. 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)-piridina-2-carboxamida



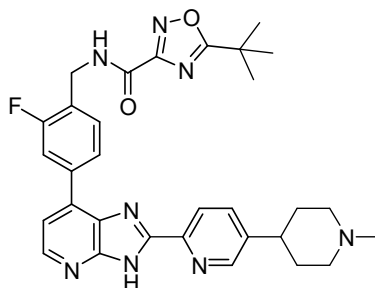
- 5 **5-terc-Butilpiridina-2-carboxilato de metilo:** En un tanque de presión de 25-mL, se disolvió 5-terc-butil-2-cloropiridina (100 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv) en 10 mL de MeOH, al cual se adicionaron Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol, 0,02 equiv) y TEA (121 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y luego se presurizó a 30 atm con monóxido de carbono a 120°C y se agitó durante 12 horas a 120°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para remover sólidos insolubles. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-terc-butilpiridina-2-carboxilato de metilo (110 mg, crudo) como sólido amarillo. MS: *m/z* = 194,0 [M+H]⁺.

- 15 **Ácido 5-terc-butilpiridina-2-carboxílico:** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 5-terc-butilpiridina-2-carboxilato de metilo (90 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (2:1, 3 mL), al cual se adicionó LiOH (40 mg, 1,67 mmol, 3,59 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante 1 h a 50°C. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH de la solución restante se ajustó a 6 usando solución de HCl (1 M) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-terc-butil-piridina-2-carboxílico (60 mg, 68% para 2 pasos) como aceite amarillo. MS: *m/z* = 180,0 [M+H]⁺.

- 20 **5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metil)piridina-2-carboxamida:** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió [2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil]metanamina (90 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 mL), al cual se adicionaron ácido 5-terc-butilpiridina-2-carboxílico (60,3 mg, 0,34 mmol, 1,21 equiv), HATU (176 mg, 0,46 mmol, 1,66 equiv) y DIEA (120 mg, 0,93 mmol, 3,33 equiv) en secuencia a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, se extinguió por la adición de agua (5 mL) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvil, MeCN en agua (con NH₄HCO₃ 10 mM), 40% a 57% de gradiente en 6 min; detector, UV 254 nm, se obtuvo 5-terc-butil-N-([2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-

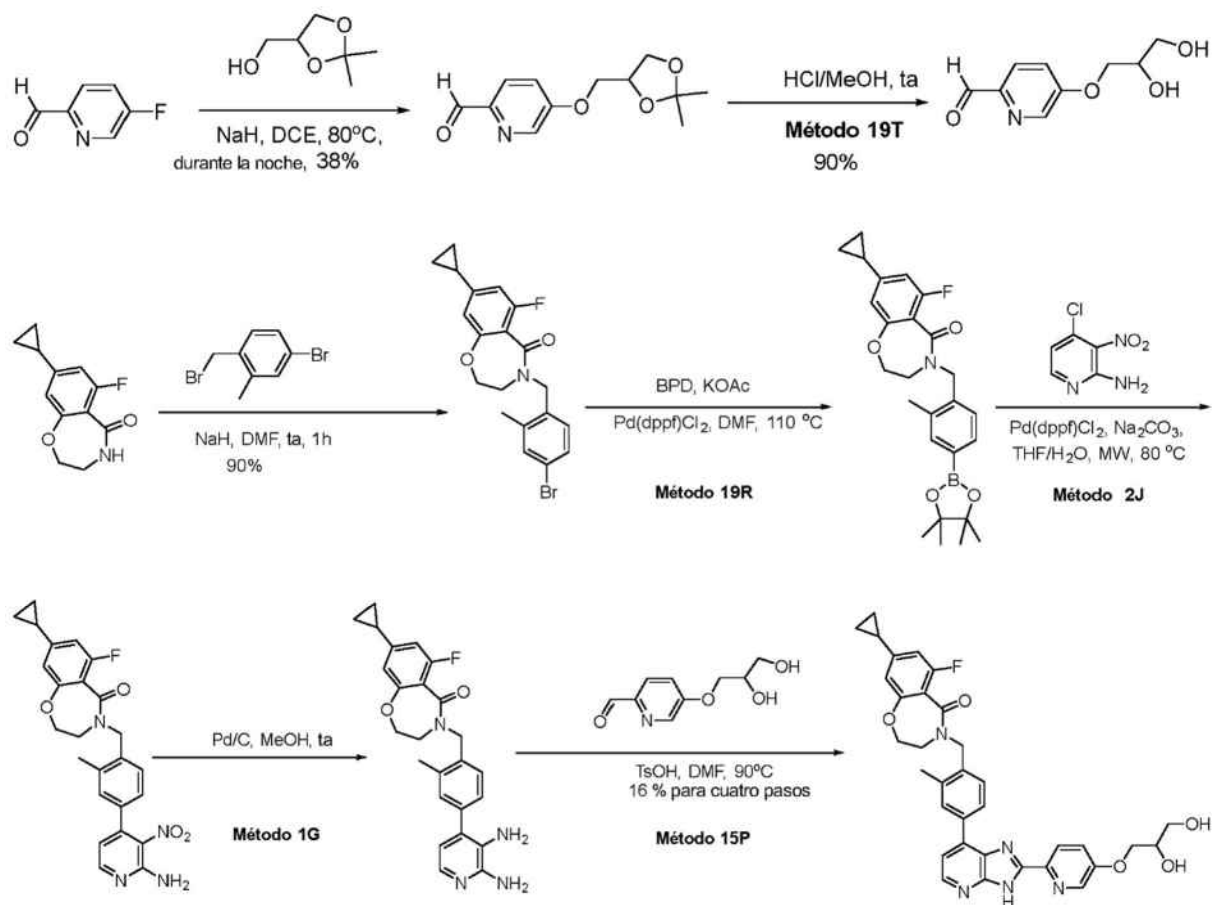
imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil)piridina-2-carboxamida (20 mg, 15%) como sólido blanco. HPLC: 95,5% de pureza. MS: $m/z = 484,3$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,42 (br s, 1H), 9,35 (m, 1H), 8,73-8,72 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 169. 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(1-metil-piperidin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

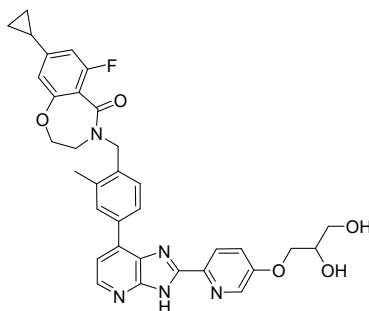


Se preparó 5-terc-butil-N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida 4,6 mg (6% para tres etapas) a partir de N-[(2-fluoro-4-[2-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]fenil)metil]carbamato de terc-butilo, 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo usando el método 1G, 19T y 37Y. HPLC: 98,0% de pureza. MS: $m/z = 569,7$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,59 (br s, 1H), 9,55 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41-8,33 (m, 4H), 8,00-7,81 (m, 1H), 8,00-7,81 (m, 1H), 7,70-7,41 (m, 2H), 4,68-4,50 (m, 2H), 3,04-2,78 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,86 (m, 2H), 1,90-1,63 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Esquema de reacción 59



Ejemplo 170. 8-ciclopropil-4-[(4-[2-[5-(2,3-dihidroxi-propoxi)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-metilfenil)metil]-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona



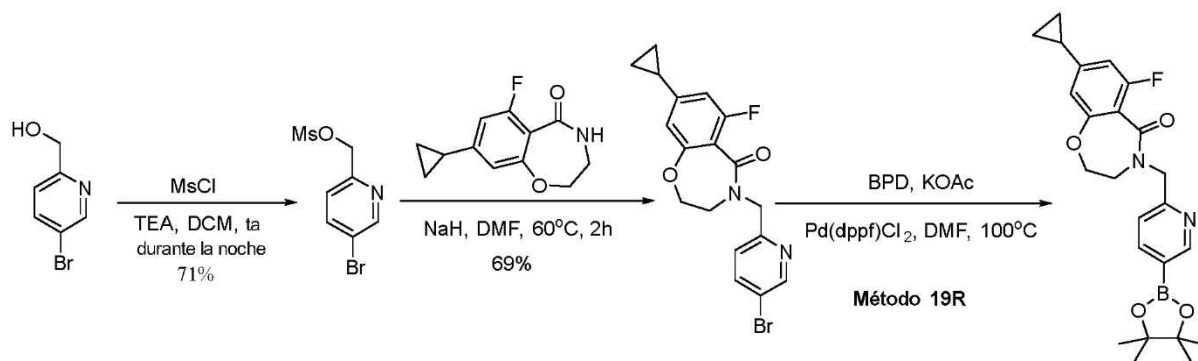
5-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]piridina-2-carbaldehído: En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se mezclaron 5-fluoropiridina-2-carbaldehído (560 mg, 4,48 mmol, 1,00 equiv) y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,96 g, 22,40 mmol, 5,00 equiv) en DCE (8,00 mL, 101,05 mmol, 22,57 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante entonces se agitó durante la noche a 80°C. Cuando la reacción se termina, se extinguió por la adición de solución de NH₄Cl saturado (200 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1% a 20% de gradiente) para proporcionar 400 mg (38%) 5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]piridina-2-carbaldehído como sólido amarillo claro. MS: m/z = 238,2 [M+H]⁺.

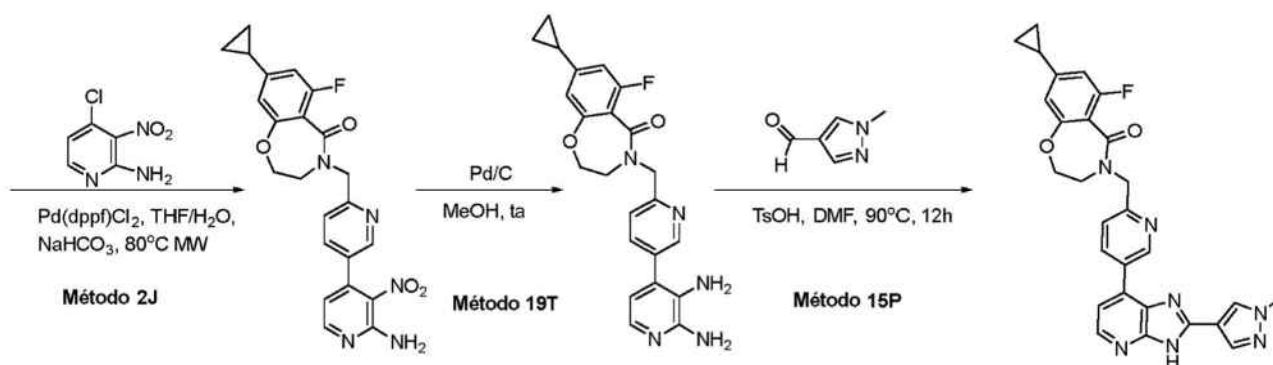
5-(2,3-Dihidroxi-propoxi)piridina-2-carbaldehído: se preparó 5-(2,3-dihidroxi-propoxi)piridina-2-carbaldehído 160 mg (90%) a partir de 5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-piridina-2-carbaldehído usando el método 19T. MS: m/z = 198,0 [M+H]⁺.

4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona: En un matraz de fondo redondo de 100-mL con barra agitadora magnética, se disolvió 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (540 mg, 2,44 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), al cual se adicionó hidruro de sodio (216 mg, 5,40 mmol, 2,21 equiv, 60%) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y se adicionó lentamente por 4-bromo-1-(bromometil)-2-metilbenceno (853,6 mg, 3,23 mmol, 1,32 equiv) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 20 mL de solución de NH₄Cl saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1% a 20% de gradiente) para proporcionar 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (900 mg, 90%) como sólido blanco. MS: m/z = 404,0 [M+H]⁺.

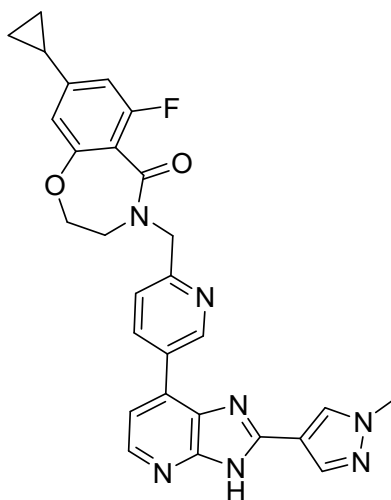
8-Ciclopropil-4-[(4-[2-[5-(2,3-dihidroxi-propoxi)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-metilfenil)metil]-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona: se preparó 8-ciclopropil-4-[(4-[2-[5-(2,3-dihidroxi-propoxi)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-metilfenil)metil]-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 20 mg (16% para cuatro pasos) a partir de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 5-(2,3-dihidroxi-propoxi)piridina-2-carbaldehído usando el método 19R, 2J, 1G, 15P. HPLC: 97,6% de pureza. MS: m/z = 610,3 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,45-8,30 (m, 2H), 8,31-8,10 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,35-4,02 (m, 4H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,32-3,31 (m, 5H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,08-0,89 (m, 2H), 0,85-0,70 (m, 2H).

Esquema de reacción 60





Ejemplo 171. 8-ciclopropil-6-fluoro-4-([5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]piridin-2-il]-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona

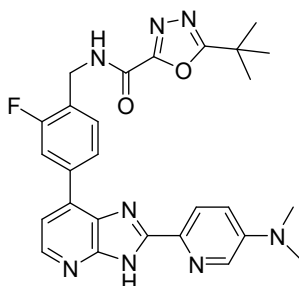


5 **Metanosulfonato de (5-bromopiridin-2-il)metilo:** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvieron (5-bromopiridin-2-il)metanol (500 mg, 2,66 mmol, 1,00 equiv) y TEA (210 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 mL), al cual se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (300 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv) a 0°C . La solución resultante entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, se extinguió por 20 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (5-bromopiridin-2-il)metilo (500 mg, 71%) como aceite amarillo.

15 **4-[(5-Bromopiridin-2-il)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4, 5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona:** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se disolvió 8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (180 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL), al cual se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite, 72. mg, 1,80 mmol, 2,21 equiv) en porciones a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se enfrió a 0°C y se adicionó por metanosulfonato de (5-bromopiridin-2-il)metilo (360 mg, 1,35 mmol, 1,66 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60°C . Cuando la reacción se terminó, se extinguió por la adición de 20 mL de agua y el valor pH de la mezcla resultante se ajustó a 4 usando solución de cloruro de hidrógeno (3 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (5% a 30% de gradiente) para proporcionar 4-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro- 1,4-benzoxazepin-5-ona (220 mg, 69%) como sólido blanco. MS: $m/z = 391,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

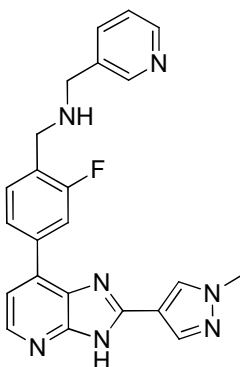
25 **8-Ciclopropil-6-fluoro-4-([5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]piridin-2-il]-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona:** se preparó 8-ciclopropil-6-fluoro-4-([5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]piridin-2-il]-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona 20 mg (17% para cuatro pasos) a partir de 4-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-8-ciclopropil-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, 4,4,5,5-tetra-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído usando el método 19R, 2J, 1G y 15P. HPLC: 99,5% de pureza. MS: $m/z = 510,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,45 (brs, 1H), 9,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,35 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 11,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,80-6,51 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,30 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 172. 5-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida



5 Se preparó 5-terc-butil-N-[(4-[2-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida 8 mg (5,5% para tres etapas) a partir de N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]carbamato de terc-butilo, 5-(dimetilamino)piridina-2-carbaldehído y 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo usando el método 15P, 19T y 37Y. HPLC: 98,1% de pureza. MS: $m/z = 515,1$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s, 1H), 8,49-8,25 (m, 2H), 8,25-8,01 (m, 3H), 7,66-7,39 (m, 2H), 7,36-7,06 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).

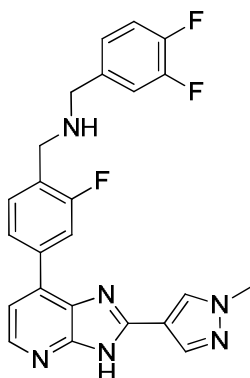
10 Ejemplo 173. N-(2-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-1-(piridin-3-il)-metanamina



A un frasco de reacción se adicionó clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.), metanol (2 mL), piridina-3-carbaldehído (7,12 μ l; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y TEA (31,74 μ l; 0,23 mmol; 3,00 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche.

15 La LCMS a 20 hr indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-50%B durante 15 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 3 mg (10%) de N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil)-1-(piridin-3-il)metanamina como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 414 $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,94 (s, 2H).

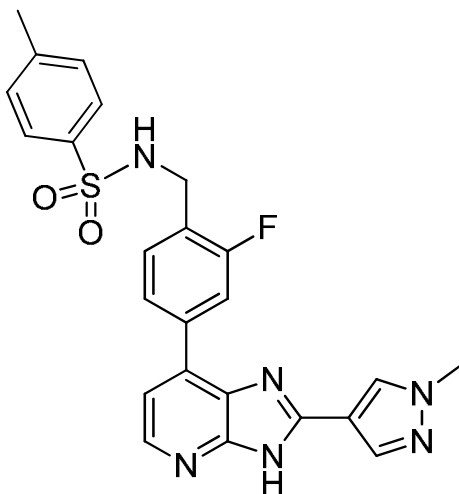
Ejemplo 174. N-(3,4-difluorobencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-metanamina



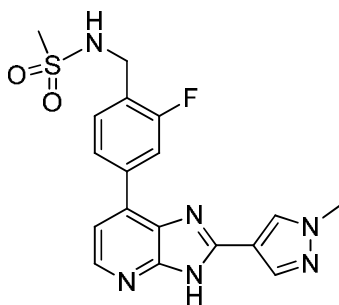
A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en metanol (2 mL) se adicionó 3,4-difluoro-benzaldehído (8,39 µl; 0,08 mmol; 1,00 eq.) y TEA (31,74 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche.

- 5 La LCMS a 20hr indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 60%B durante 15 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 3 mg (9%) de N-(3,4-difluorobencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)metanamina como un sólido blanco. HPLC: 92% de pureza. MS: 449 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,36 (bs, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (bs, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 2H).
- 10

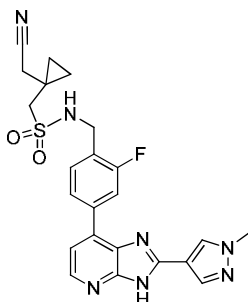
Ejemplo 175. N-(2-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-4-metilbencenosulfonamida



- 15 A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en ACN (2 mL) se adicionó DIPEA (39,66 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (15,92 mg; 0,08 mmol; 1,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el semi-sólido resultante se trituró con acetato de etilo (3,0 mL). La filtración dio 26 mg de N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)-4-metilbenceno-sulfonamida como un sólido blanquecino después de alto vacío. HPLC: 90% de pureza. MS: 477 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 9,15 (bs, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
- 20

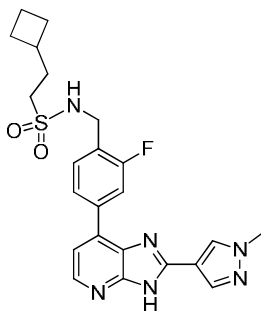
Ejemplo 176. N-(2-Fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)metanosulfonamida

5 A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en ACN (2 mL) se adicionó DIPEA (39,66 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (8,81 µl; 0,11 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La LCMS después de 16hr indicó
 10 que la reacción se completó. La reacción se concentró parcialmente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-45%B durante 12 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 9 mg de N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)metanosulfonamida como un sólido blanco. HPLC: 97% de pureza. MS: 401 [M+H]⁺. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 177. 1-(1-(Cianometil)ciclopropil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil)metanosulfonamida

15 A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2 mL) se adicionó DIPEA (39,66 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.) y cloruro de (1-cianometil-ciclopropil)-metanosulfonilo (22,05 mg; 0,11 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente.

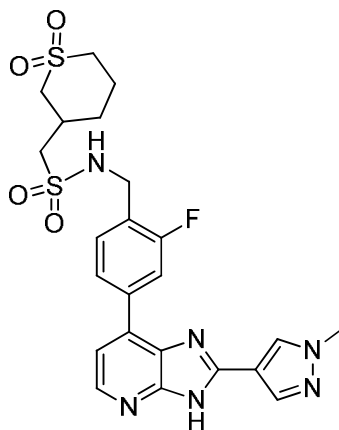
La LCMS a 2 hr indicó que la reacción se completó. La reacción se concentró parcialmente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1%
 20 (A = agua, B= ACN); gradiente 10-50%B durante 10min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 23 mg (63%) de 1-(1-(cianometil)ciclopropil)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)metano-sulfonamida como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 480 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,57 (bs, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 0,82 (s, 2H), 0,71 (s, 2H).

Ejemplo 178. 2-Ciclobutil-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)etano-sulfonamida

A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2 mL) se adicionó DIPEA (39,66 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.) y cloruro de 2-ciclobutil-etanosulfonil (20,80 mg; 0,11 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente.

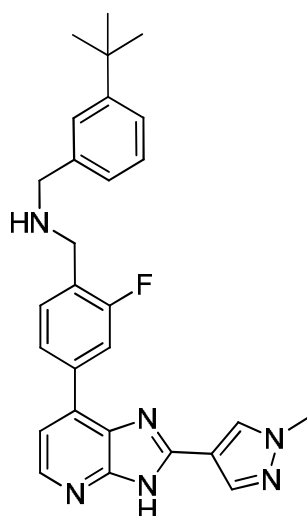
La LCMS a 2hr indicó que la reacción se completó. La reacción se concentró parcialmente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-55%B durante 12 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 7 mg (20%) de 2-ciclobutil-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)etanosulfonamida como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 469 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,56 (bs, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (bs, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 179. 1-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-thiopiran-3-il)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)metanosulfonamida



A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2 mL) se adicionó DIPEA (39,66 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.) y cloruro de (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-3-il)-metanosulfonilo (28,09 mg; 0,11 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La LCMS a 2hr indicó que la reacción se completó. La reacción se concentró parcialmente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-55%B durante 12min a 60mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 16 mg (40%) de 1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-thiopiran-3-il)-N-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)bencil)metanosulfonamida como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 533 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,29 - 2,96 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

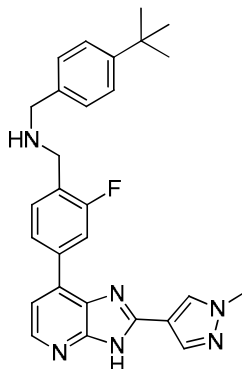
Ejemplo 180. N-(3-(terc-Butil)bencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-metanamina



A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (30,00 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en DCE (1,5 mL) se adicionó DIPEA (37,73 µl; 0,23 mmol; 3,00 eq.). La solución de agitación luego se trató con 3-terc-butilbenzaldehído (12,31 mg; 0,08 mmol; 1,00 eq.) en DCE (0,5 mL) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (24,13 mg; 0,11 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

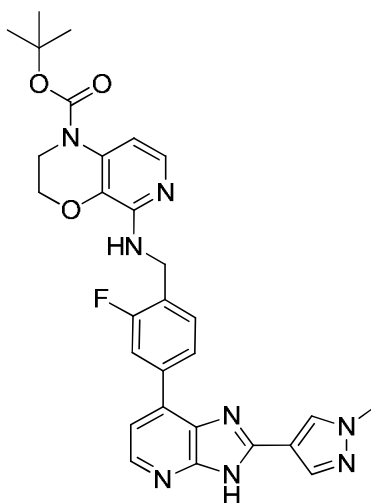
bajo atmósfera de N₂. Después de 16hr la reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 mL). La capa DCM se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para producir 30 mg de película dorada. El producto crudo se redisolvió en DMSO (2,0 mL) y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-55%B durante 15 min a 60mL/min). La fracción de producto se liofilizó para producir 11 mg (31%) de N-(3-(terc-butil)bencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)metanamina como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 469 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (bs, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 181. N-(4-(terc-Butil)bencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)-metanamina



En un frasco de reacción de 8 mL con barra agitadora magnética se suspendió clorhidrato de 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (2) (50,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.) en DMF (2,0 mL) y se trató con DIPEA (88,14 µl; 0,51 mmol; 4,00 eq.). La solución de agitación homogénea luego se calentó a 75 grados C y se trató con bromuro de 4-terc-butilbencilo (28,73 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.) en DMF (1,0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 75 grados C. Después de 3hr la reacción se concentró parcialmente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 15-55%B durante 15 min a 60 mL/min). La fracción de producto se liofilizó para producir 10 mg (17%) de N-(4-(terc-butil)bencil)-1-(2-fluoro-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil)metanamina como un sólido blanco. HPLC: 100% de pureza. MS: 469 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 - 8,23 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

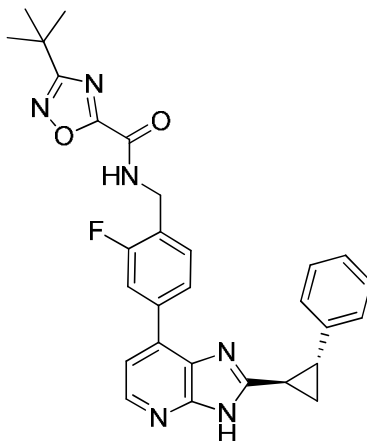
Ejemplo 185. Éster terc-butílico del ácido 5-[2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamino]-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-1-carboxílico



A un frasco de microondas con barra agitadora se adicionó 2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (59,81 mg; 0,19 mmol; 1,20 eq.), éster terc-butílico del ácido 5-yodo-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-1-carboxílico (56,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.), terc-butóxido de sodio (74,30 mg; 0,77 mmol; 5,00 eq.), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (9,63 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), y bis(dibencilidenacetona)-paladio (0) (5,33 mg; 0,01 mmol; 0,06 eq.). El frasco se evacuó y se rellenó nuevamente con nitrógeno y se adicionó dioxano seco (2,00 ml). La reacción se irradió en el microondas durante 1hr a 120 grados Celsius y luego se filtró a través de celita. El filtrado se

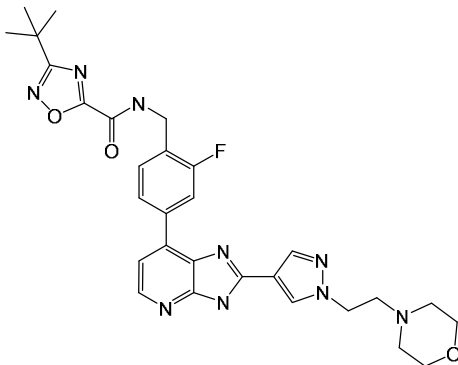
concentró, se disolvió en DMSO (2 mL), la reacción se purificó por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-60%B durante 15 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 11,5 mg (13%) de éster terc-butílico del ácido 5-{2-fluoro-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamino}-2,3-dihidro-pirido[3,4-b][1,4]-oxazina-1-carboxílico como un sólido blanco. MS: 558 [M+H]⁺. HPLC: 92% de pureza. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,23 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 186. 2-Fluoro-4-[2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico



A un frasco de reacción de 20-mL se adicionó 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (75,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), ciclopropanocarboxaldehído, 2-fenil-, (1r,2r)-(28,52 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), y DMF (2,0 ml). La solución resultante se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche a 130 grados celsius. La LCMS a 22hr mostró la conversión completa del material de inicio al producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó directamente en SiO₂ y se purificó por cromatografía con evaporación instantánea (columna Biotage SiO₂; gradiente 50-100% de EtOAc/Hex durante 10 minutos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. El material luego se disolvió en DMSO (2 mL) y se purificó por HPLC preparativa (Interchim P4250; columna de 30 x 150mm C-18; fases móviles modificadas con ácido fórmico al 0,1% (A = agua, B= ACN); gradiente 10-60%B durante 15 min a 60 mL/min). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir 8 mg (8%) de 2-fluoro-4-[2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico como un sólido blanco. MS: 512 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,0 (s, 1H), 9,90 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,21 (dt, 1H), 4,59 (d, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

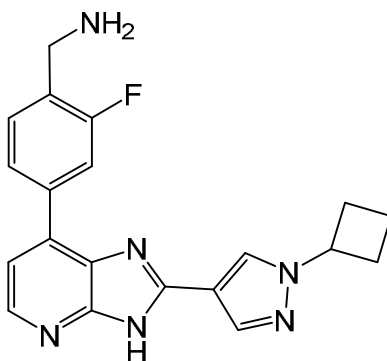
Ejemplo 187. 2-Fluoro-4-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico



Se combinaron 2-fluoro-4-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamina (66,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (34,64 mg; 0,20 mmol; 1,30 eq.), 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]-trioxatritofosfinano (0,50 ml; 1,12 mmol; 7,12 eq.), DIPEA (0,08 ml; 0,47 mmol; 3,00 eq.), y MeCN (0,50 ml; 9,57 mmol; 61,13 eq.) bajo atmósfera de N₂(g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después LCMS indicó el término de la reacción, se cargó directamente en Interchim HPLC para purificación (0-100% ácido fórmico

al 0,1% (aq)/MeCN). El compuesto del título 2-fluoro-4-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico se aisló como 15 mg de un sólido beige (17% de rendimiento). LC-MS: 567,2 [M+H]⁺. HPLC: 100% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,41 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (br m, 1H), 7,66 (br m, 2H), 7,63 (br m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,95 (br s, 4H), 1,67 (br m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,02 (br m, 4H).

Ejemplo 188. 4-[2-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina



Se combinaron 7-cloro-2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (222,10 mg; 0,81 mmol; 1,00 eq.), ácido [4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]borónico (274,19 mg; 1,62 mmol; 2,00 eq.), dicarbonato de potasio (448,57 mg; 3,25 mmol; 4,00 eq.), y se adicionó MeCN (4,00 ml; 76,58 mmol; 94,38 eq.) bajo atmósfera de N₂(g) como ciclopentil(-difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (66,26 mg; 0,08 mmol; 0,10 eq.). Se tapó y desgasificó con N₂(g) 15 min, luego se calentó a 130°C en el microondas (Biotage, alta absorción) durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró a través de Celita, se lavó con metanol y DCM, y se evaporó el solvente, luego se purificó por cromatografía en columna con evaporación instantánea (Biotage, sílice KPNH, 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado 4-[2-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-2-fluoro-bencilamina como un sólido blanco (161 mg, 55% de rendimiento). LC-MS: 362,1 [MH]. HPLC: 91,1% de pureza. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (br m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (br m, 1H), 7,57 (br m, 1H), 7,51 (br m, 1H), 7,45 (br m, 1H), 4,98 (br m, 3H), 4,51 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,45 (m, 2H).

Ejemplo 189

Ensayo A: Protocolo de Ensayo de Cambio de Movilidad Fuera de Chip Microfluídico para Valoración de Potencia Contra Enzima BTK

El protocolo posterior describe un ensayo de cinasa de cambio de movilidad fuera de chip microfluídico para medir la potencia inherente de compuestos contra la enzima BTK. La mecánica de la plataforma de ensayo se describe mejor por el vendedor (Caliper Life Sciences, a PerkinElmer Company, Hopkinton, MA) en su sitio web en la siguiente URL:

<http://caliperls.com/> o <http://caliperls.com/apps/drug-discovery-and-pre-clinical-development/target-id-validation.htm>.

Brevemente, soluciones concentradas 2,5X de BTK humana de longitud completa (08-080) de CarnaBio USA, Inc., Natick, MA, 1,6X ATP y sustrato peptídico kinKDR apropiado (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂; desarrollado en casa) se prepararon en un amortiguador de reacción de cinasa que consiste en MgCl₂ 25 mM, Brij-35 al 0,015% (30%), HEPES 100 mM, pH 7,5 y DTT 10 mM. 5 µL del amortiguador de enzima y 7,5 µL de la mezcla de sustrato peptídico ATP/kinKDR se adicionaron a placas de polipropileno estériles de 384 pocillos Matrix (#115304) (Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH) con 125 nL de compuestos diluidos en serie preparados en DMSO al 100% y se incubó durante 90 minutos, 27°C. Después del período de incubación, las reacciones se detuvieron al adicionar 60 µL de amortiguador de detención que consiste en HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015% (30%), Reactivo #3 de Revestimiento al 0,277% (Caliper Life Sciences, Mountain View, CA), DMSO al 5%. Las reacciones detenidas se monitorizaron a -2 PSI (0,17 AT) -3000 V/-700 V en un lector de placa LabChip 3000 de Caliper Life Sciences, una Compañía PerkinElmer (Hopkinton, MA), y la actividad se midió por el ensayo de cambio de movilidad fuera de chip que mide la diferencia de carga/masa entre el sustrato y producto que resulta de la fosforilación de péptido. Se determinaron IC₅₀ y eficiencia al graficar log [Inhibidor] versus % de Actividad en Examinador GeneData (Basilea, Suiza).

Ensayo B: Protocolo de Ensayo de Cambio de Movilidad Fuera de Chip Microfluídico para Valoración de Potencia Contra Enzima BTK C481S

El protocolo posterior describe un ensayo de cinasa de cambio de movilidad fuera de chip microfluídico para medir la potencia inherente de compuestos contra la enzima BTK C481S. La mecánica de la plataforma de ensayo se describe por el vendedor (PerkinElmer, Hopkinton, MA) en su sitio web en la siguiente URL: <http://caliperls.com>.

Brevemente, soluciones concentradas 2,5X de His-TEV-hsBTK (328-659) (C481S) del Merck Serono Protein Purification Laboratory en Darmstadt, Alemania (PCS, Q27/234), 1,6X ATP y el sustrato peptídico KinKDR apropiado (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂; Tufts University Core Facility custom synthesis) se prepararon en amortiguador de reacción de cinasa que consiste en MgCl₂ 25 mM, Brij-35 al 0,015% (30%), HEPES 100 mM, pH 7,5 y DTT 10 mM.

- 5 Se adicionaron 5 µL de amortiguador de enzima y 7,5 µL de la mezcla de sustrato peptídico ATP/KinKDR a placas de polipropileno de fondo plano estériles de 384 pocillos Matrix (#4315) (Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH) con 125 nL de compuestos diluidos en serie preparados en DMSO al 100%, y se incubaron durante 90 minutos a 25°C. Después del período de incubación, se terminaron las reacciones al adicionar 65 µL de amortiguador de extinción que consiste en HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015% (30%), Reactivo #3 de Revestimiento al 0,277% (PerkinElmer, Mountain View, CA) DMSO al 5%. Las reacciones terminadas se monitorizaron a -2 lb/pul², (0,14 AT) -3000 V/-700 Voltios en un lector de placa LabChip 3000 de Caliper Life Sciences, una Compañía PerkinElmer (Hopkinton, MA) y la actividad se cuantificó por fluorescencia inducida por láser que mide la diferencia de carga/masa entre el sustrato y producto que resulta de la fosforilación del péptido. Se determinaron la IC₅₀ y la eficacia al graficar log [Inhibidor] versus % de Actividad en Examinador GeneData (Basilea, Suiza).

15 Ensayo C: Ensayo PBMC IC₅₀

- Btk es crítica para mediar la señalización del receptor de antígeno de células B (BCR) después de la estimulación anti-IgM. Con base a este principio, se estableció un ensayo funcional a base de células para determinar la potencia de los compuestos al inhibir la expresión inducida anti-IgM de CD69, un evento de señalización de BCR de etapa posterior, en células mononucleares de sangre periférica humana recién aisladas (PBMC). En el ensayo, una suspensión de PBMC de 90 µl que contiene 2,5 x 10⁵ células se pretrató con 10 µl del compuesto de prueba a varias concentraciones durante una hora, y luego se incubó durante la noche (aproximadamente 16-18 horas) con 5 µl de fragmento F(ab')₂ afiniPure 420 µg/ml, fragmento Fc anti-IgM humana de cabra por pocillo (Dianova, Cat.No.: 109-006-129). Después de la incubación, las células se lavaron y se inmunotizaron con un anti-CD69 humano de ratón marcado con APC (BD Biosciences, clon: FN50), un anti-CD19 antihumano de ratón marcado con PerCP-Cy5,5 (BD Biosciences, clon: SJ25C1) y un anti-CD3 humano de ratón marcado con FITC (BD Biosciences, clon: HIT3a), y se fijaron para análisis por citometría de flujo de la expresión de CD69 en células positivas a CD19 (células B). El porcentaje de células positivas a CD69 que expresan CD19 positivas se graficó contra las concentraciones de los compuestos de prueba para obtener una curva de concentración-respuesta, y calcular un valor de IC₅₀ como una medida de la potencia de los compuestos de prueba en el ensayo.

Ensayo D: Ensayo ELISA de liberación de IL-1β Células THP-1

- 30 El ensayo mide la liberación de IL-1β por células THP-1 humanas después del tratamiento con PMA y LPS en respuesta a la estimulación con BzATP a fin de evaluar la potencia de los inhibidores P2X7. Células THP-1 (2x10⁵ células/mL) en medio de cultivo (RPMI1640 (Gibco, #22400-089) + 10% HI-FBS (Gibco, #10082-147) + 1% L-glutamina (Gibco, #25030) + 1% Pen/Strep (Gibco, #15140) complementado con PMA a 0,5 µM (Sigma, #P8139) se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Al final del tiempo de incubación, las células se trituraron y se lavaron suavemente en PBS. Las células entonces se volvieron a suspender a una densidad de 1,5x10⁵ células/mL en medio de cultivo complementado con 10 ng/mL de LPS (Sigma, #L5293). La suspensión celular se dispensó (40 µL/pocillo) en una placa de 384 pocillos Corning. Después de 4 horas de incubación a 37°C, las células se trataron con 20 µL de compuestos de prueba a varias concentraciones. La placa se incubó durante 30 minutos a 37°C y luego las células se trataron con 20 µL de BzATP 302 mM (Sigma, #B6396) (concentración final 0,8 mM). La placa se incubó durante 30 minutos adicionales a 37°C, y luego se sometió a centrifugación (4 min, 1000 rpm). El sobrenadante (60 µL) de cada pocillo se transfirió a una placa 384-matrix PP. La placa entonces se almacenó a 4°C (durante la noche) o -20°C durante almacenamiento a largo plazo. El siguiente día, los niveles de IL-1β se midieron usando un Equipo de ELISA de IL-1β humano (R & D systems, catálogo # DY201) y se leyeron usando un Lector de Microplaca SpectraMax Plus 384.

Ensayo E: Ensayo bioquímico LCK

- 45 El protocolo estándar posterior describe el Ensayo de Cinasa HotSpot estándar corrido por la Reaction Biology Corporation como un servicio.

- El sustrato (poli(EY) (Glu:Tyr (4:1)) y los cofactores se prepararon en Amortiguador de Reacción fresco (Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 2%). A la solución de sustrato entonces se adicionó la enzima (LCK; longitud completa humana recombinante (GenBank Acceso # NP_005347); marcada con His C-terminal, expresada en células insectiles) y la solución resultante se mezcló entonces suavemente. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y luego se distribuyeron en la mezcla de reacción de cinasa usando tecnología de manejo acústico de líquidos (Echo550; intervalo nanolitros). La mezcla de reacción se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se trató con ³³P-ATP para iniciar la reacción. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, se detectó actividad de cinasa usando el método de unión a filtro P81 patentada de Reaction Biology Corporation.

Los datos se interpretan de acuerdo a lo siguiente:

+ > 5 μ M;

++ > 1-5 μ M;

+++ 100 nM - 1 μ M;

++++ <100 nM.

Número de ejemplo	IC ₅₀ de BTK (ensayo A)
2	++++
7	++++
8	++++
10	++++
11	++++
12	++++
13	+++
14	++++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++++
21	++++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++
30	++
31	++
32	++
34	++++
35	++++
37	++++
38	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	+++
44	++
49	++++
51	++++
52	++++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++++
57	++++
58	++++
59	++++
60	+++
61	++++
67	++++
69	++++
70	++++
72	++++
75	++++
76	++++
77	++++

ES 2 907 622 T3

79	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
87	++
88	++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++
102	++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
111	++++
112	++++
113	++++
116	++++
119	++++
120	++++
121	++++
122	+++
124	++++
125	++++
126	++++
127	++++
129	++++
130	++++
131	++++
132	++++
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	++++
142	+++
143	++++
144	++++
146	++++
148	++++
149	++++
150	++++
151	++++
152	++++
157	++++

158	++++
159	++++
161	++++
162	++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	++++
168	++++
169	++++
170	++++
171	++++
172	++++
173	+
174	+
175	+
176	+
177	++
178	++
179	+
180	+
181	+
185	+
186	+
187	++++
188	++

Número de ejemplo	IC ₅₀ de BTK(C481S) (ensayo B)
2	++++
10	++++
11	++++
13	++++
14	++++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++++
21	++++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	++++
27	++++
28	++
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
34	++++
35	++++
37	++++
38	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	+++
44	++++
49	++++

ES 2 907 622 T3

52	++++
53	++++
54	+++
55	++++
56	++++
57	++++
58	++++
60	+++
61	++++
67	++++
70	++++
72	+++
75	++++
76	++++
77	++++
79	++++
80	++++
81	++++
83	++++
84	++++
87	++++
88	+
89	++++
90	+++
91	++++
92	++++
93	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++
102	++
103	++++
104	++++
105	++++
106	+++
107	++++
108	++++
109	++
110	++++
111	++++
113	++++
116	++++
119	++++
120	++++
121	++++
122	+++
124	++++
125	++++
126	++++
127	++++
129	++++
130	++++
132	++++
136	++++
139	++++
140	++++
142	+++
144	++++
148	++++
149	++++
150	++++

151	++++
152	++++

Número de ejemplo	IC ₅₀ de PBMC (ensayo C)
2	++
7	++
8	+++
10	++++
11	+++
12	+++
14	++
15	++
16	+
27	++
28	++
34	+++
35	+++
37	+++
40	+++
41	++
42	+++
49	+++
51	++++
52	+++
53	++++
54	+++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
61	++++
67	++++
69	++++
70	+++
72	+++
75	+++
76	++++
77	++
79	++++
80	+++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	+++
90	++
91	+++
92	+++
93	+++
103	++++
104	++
105	++
106	+++
107	++++
108	++++
109	++
110	+++
111	+++
112	++++
113	+++

116	++++
122	+
130	+++
131	++++
132	+++
134	+++
135	++++
138	+++
139	++
140	++
143	++++
144	++++
146	+++
148	++++
161	++++
162	++++
164	+++
165	+++
166	++++

Número de ejemplo	IC ₅₀ de liberación de IL-1 β (ensayo D)
8	++++
55	++
95	++++
Número de ejemplo	IC ₅₀ de LCK (μ M) o % de inhibición de LCK a concentración de prueba 1 μ M (ensayo E)
81	15%
82	7,30%
84	585
92	29%
108	17%
112	0,084
116	0,37
138	40%
144	49%
146	11%

Ejemplo 190. Preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Frascos de inyección: Una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención es 5 g de fosfato ácido de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra estéril, se transfiere a frascos de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada frasco de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.
- 10 (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se funde con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.
- (C) Solución: Una solución se prepara a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en la forma de gotas para ojos.
- 15 (D) Ungüento: 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se mezclan con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.
- (E) Tabletas: Una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa para dar tabletas de una manera convencional de una manera tal que cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.

(F) Tableta revestida: Las tabletas se prensan de manera análoga al Ejemplo E y subsiguientemente se revisten de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y tinte.

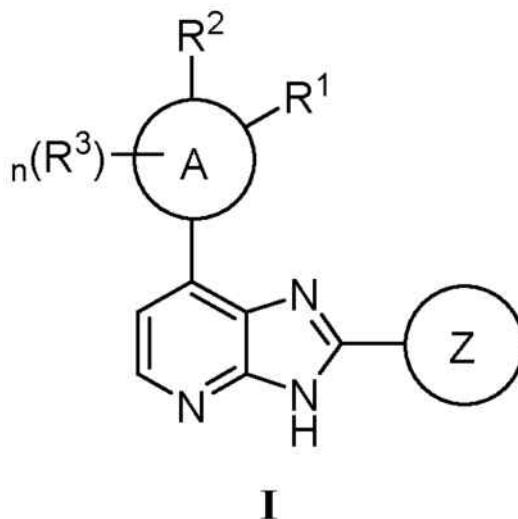
(G) Cápsulas: 2 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se introducen en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de una manera tal que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

5 (H) Ampolleta: Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, se transfiere en ampolletas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolleta contiene 10 mg de ingrediente activo.

10 (I) Aspersión de inhalación: 14 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención se disuelven en 10 l de solución isotónica de NaCl, y la solución se transfiere en recipientes de aspersión comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se puede rociar sobre la boca o nariz. Una aspersión (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



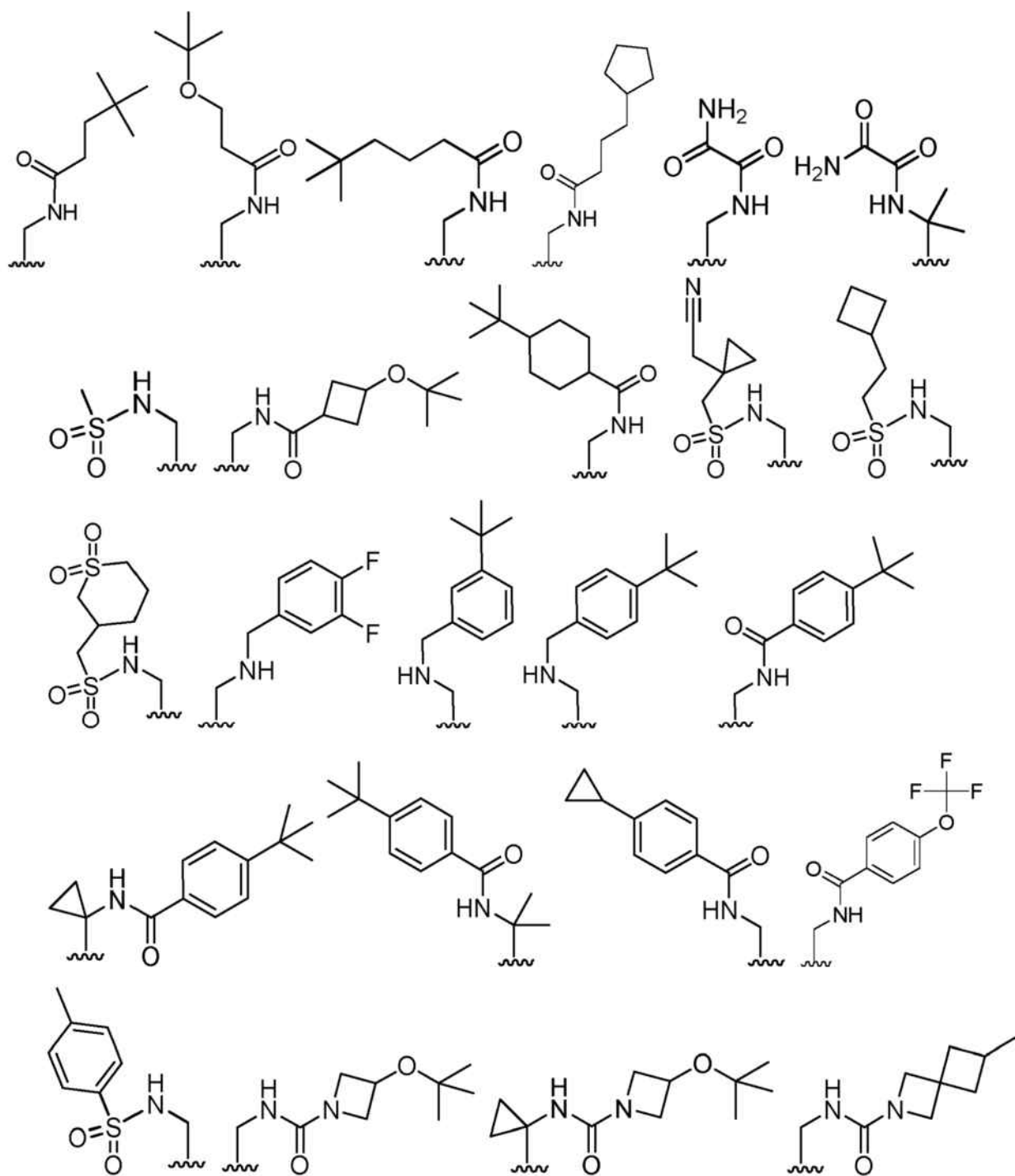
o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

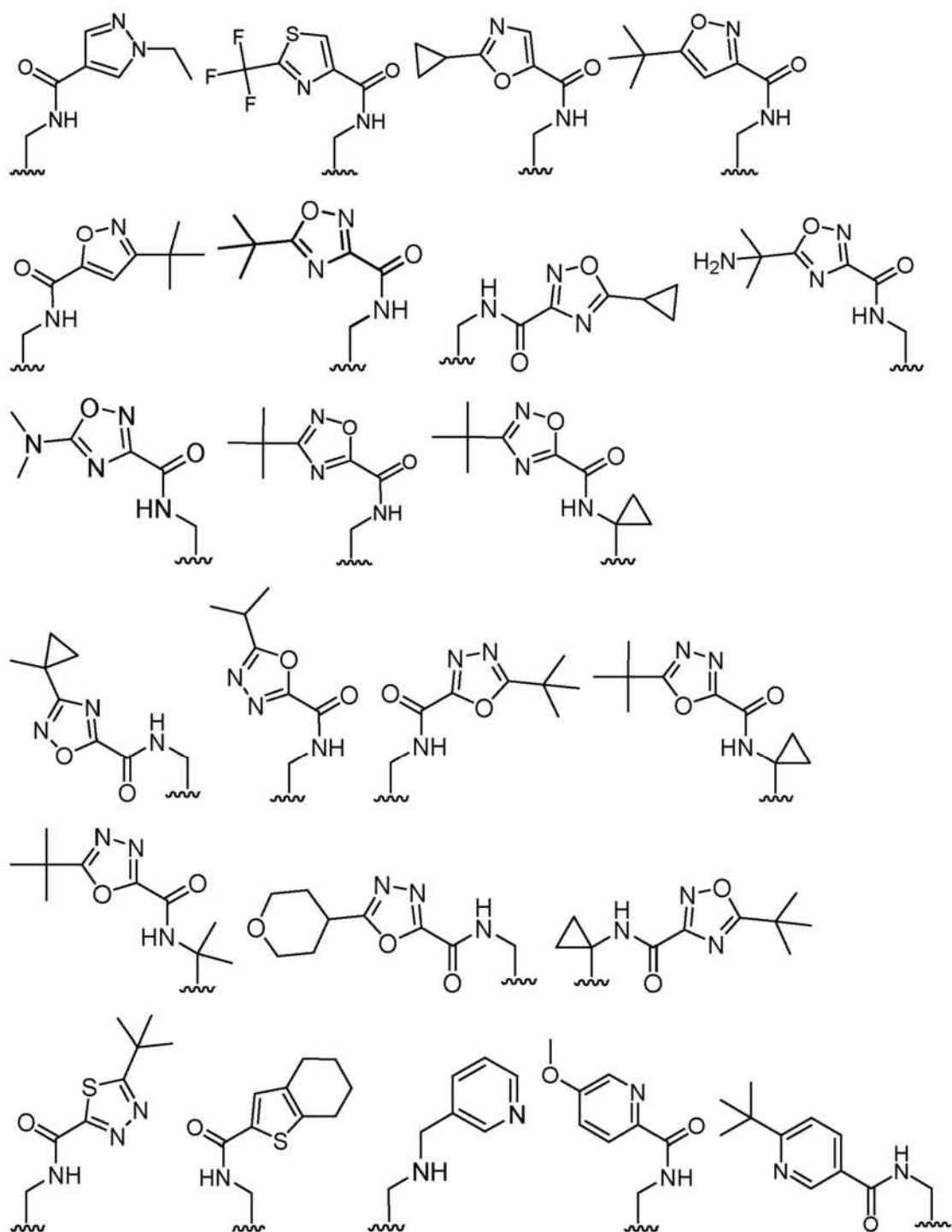
5 el anillo A es un fenilo o piridina;

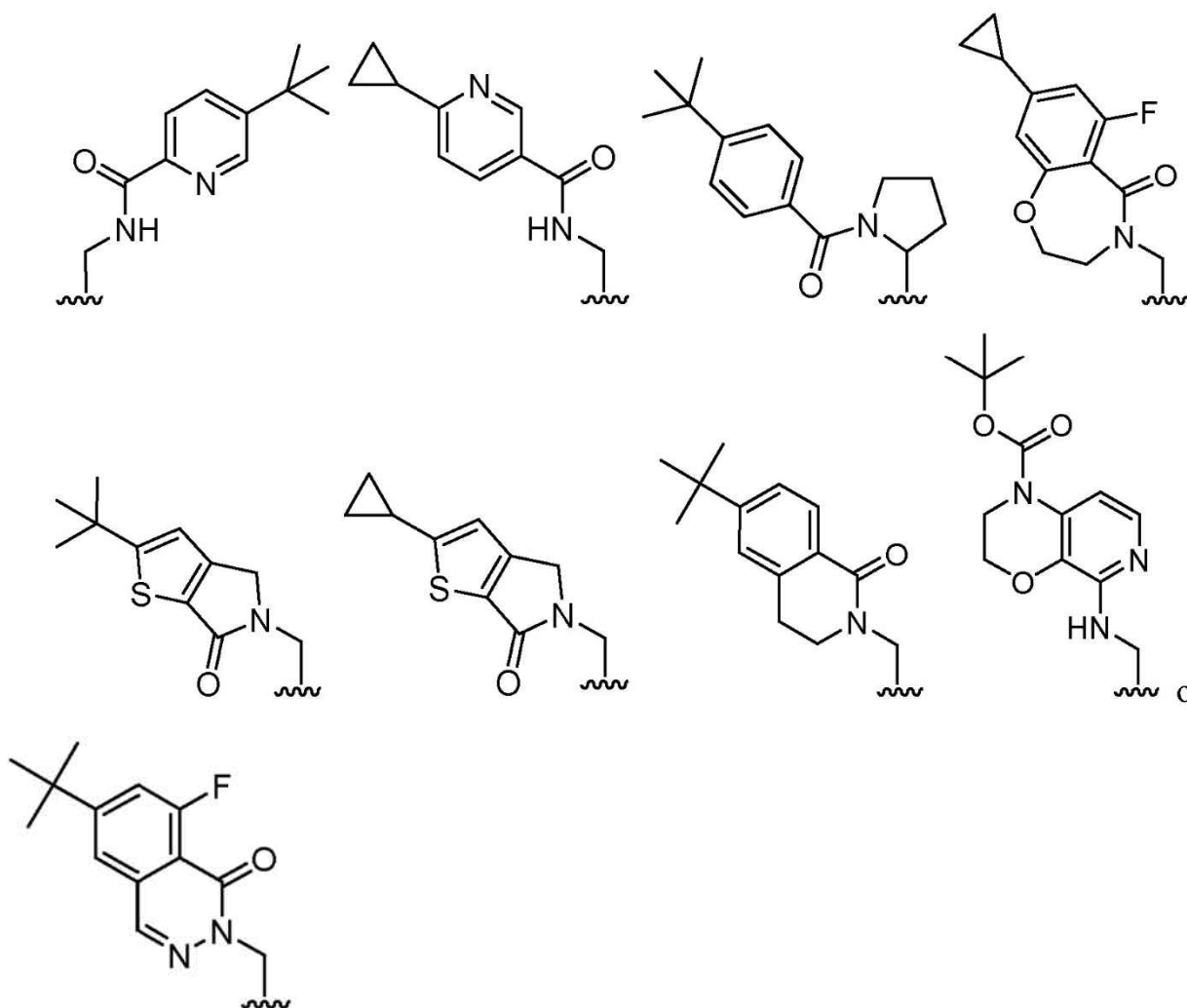
R¹ es H, halo, (C(R⁵)(R⁵))_mNR₂, N(R⁴)C(O)R, N(R⁴)C(O)NR₂, N(R⁴)CO₂R, N(R⁴)S(O)₂R, N(R⁴)S(O)R, N(R⁴)(R⁴), anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

10 R² es

-CH₂OH, -CH₂NH₂,







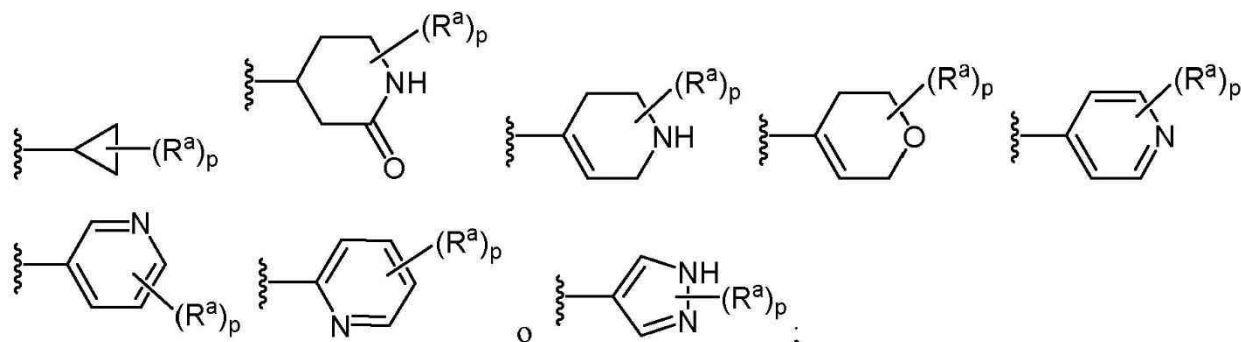
cada R³ es independientemente F, Cl, Br, I, metilo, etilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo recto o ramificado, o hexilo recto o ramificado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 cada R⁴ es independientemente -R, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R o -C(O)N(R)₂;

cada R⁵ es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

10 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

el anillo Z es



cada R^a es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

m es 1, 2 o 3;

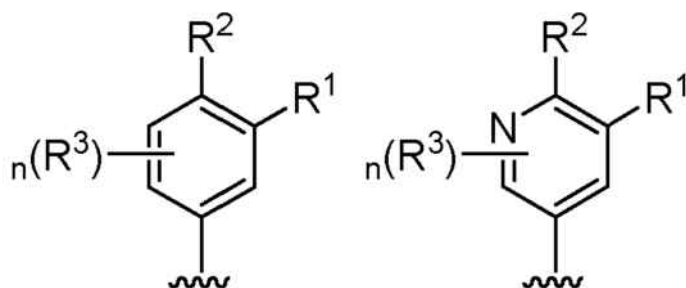
5 n es 0, 1 o 2; y

p es 0, 1, 2 o 3;

y en donde "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más átomos que están sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en el mismo con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -F, -Cl, -Br, -I, deuterio, -OH, alcoxilo, oxo, tiooxo, -NO₂, -CN, CF₃, N₃, -NH₂, -NH-alquilo, -NH-alqueno, -NH-alquino, -NH-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico, -C(O)-alquilo, -C(O)-alqueno, -C(O)-alquino, -C(O)-carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo, -CONH₂, -CONH-alquilo, -CONH-alqueno, -CONH-alquino, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo, -OCO₂-alquilo, -OCO₂-alqueno, -OCO₂-alquino, -OCO₂-carbociclilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo, -OCONH-alqueno, -OCONH-alquino, -OCONH-carbociclilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterociclilo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alqueno, -NHC(O)-alquino, -NHC(O)-carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO₂-alquilo, -NHCO₂-alqueno, -NHCO₂-alquino, -NHCO₂-carbociclilo, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterociclilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH-alqueno, -NHC(O)NH-alquino, -NHC(O)NH-carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo, -NHC(S)NH-alqueno, -NHC(S)NH-alquino, -NHC(S)NH-carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alqueno, -NHC(NH)NH-alquino, -NHC(NH)NH-carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)-alquilo, -NHC(NH)-alqueno, -NHC(NH)-alquino, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo, -C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alqueno, -C(NH)NH-alquino, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-alqueno, -S(O)-alquino, -S(O)-carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo-SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo, -SO₂NH-alqueno, -SO₂NH-alquino, -SO₂NH-carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterociclilo, -NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-alqueno, -NHSO₂-alquino, -NHSO₂-carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -mono-, di- o tri-alquilo sililo, -alquilo, -alqueno, -alquino, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S-alqueno, -S-alquino, -S-carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo y metiltiometilo;

en donde los sustituyentes opcionales en el presente documento no pueden sustituirse adicionalmente.

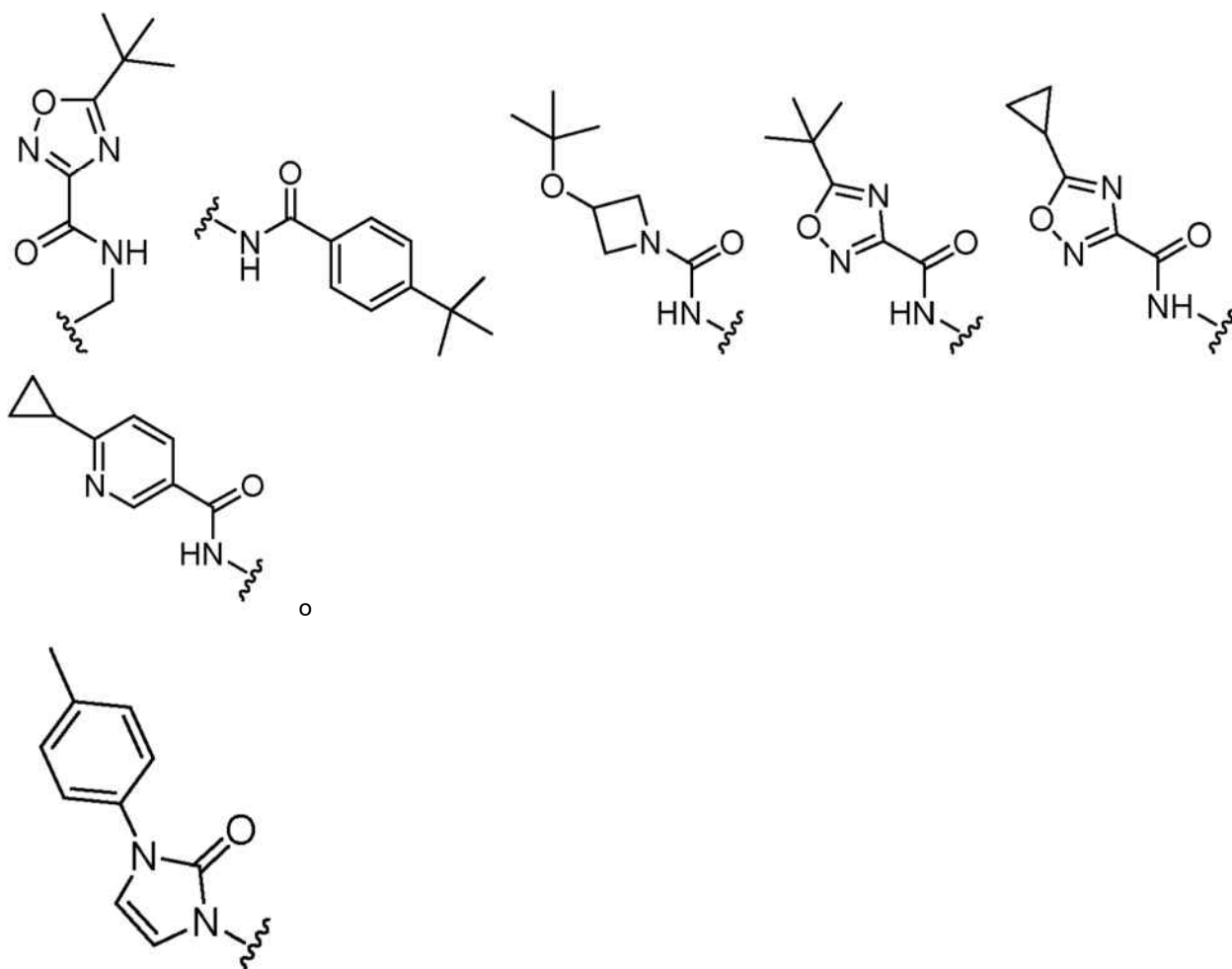
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es



3. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^1 es H, F, $(C(R^5)(R^5))_mNR_2$, $N(R^4)C(O)R$, $N(R^4)C(O)NR_2$, $N(R^4)(R^4)$, anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

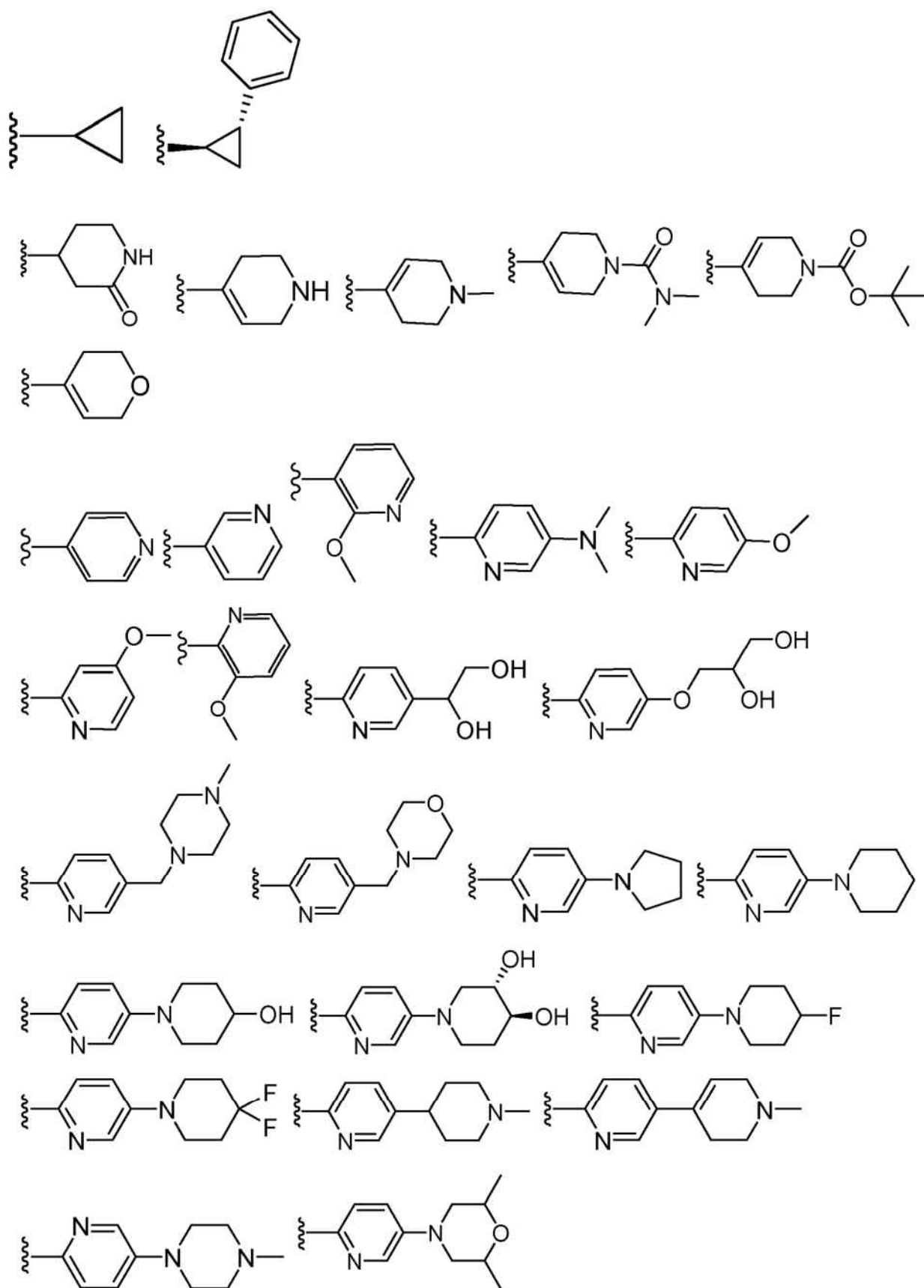
5

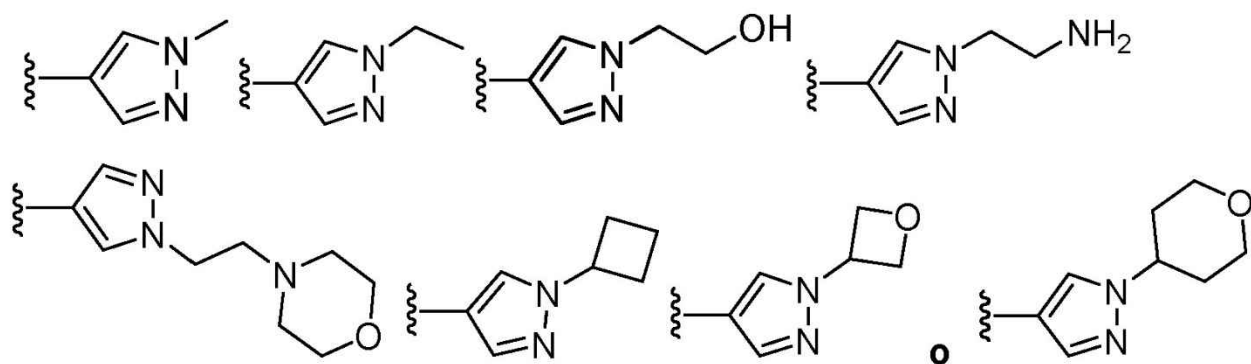
4. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^1 es



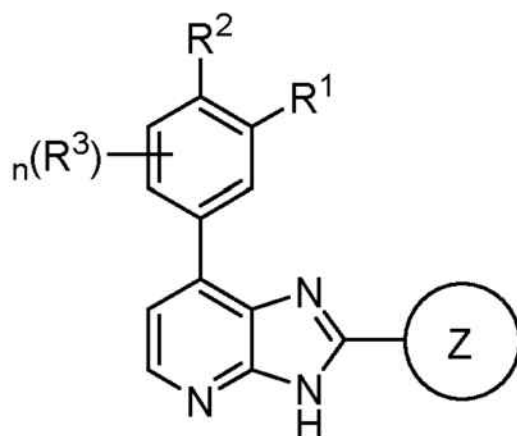
10 5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^1 es H.

6. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde el anillo Z es





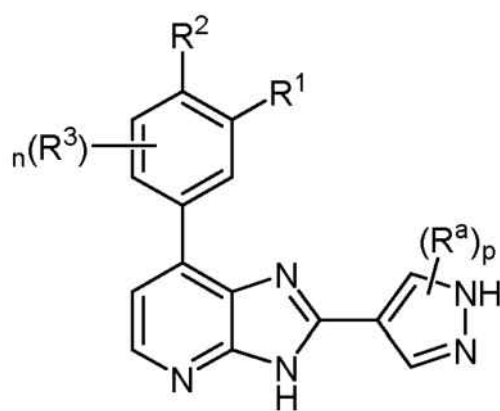
7. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula II,



II;

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

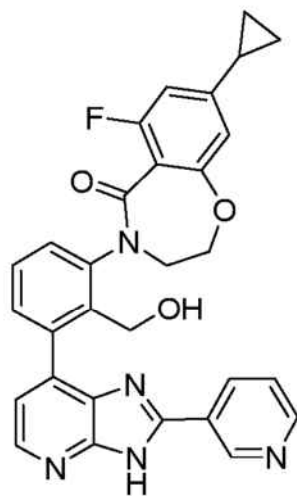
5 8. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula II-c,



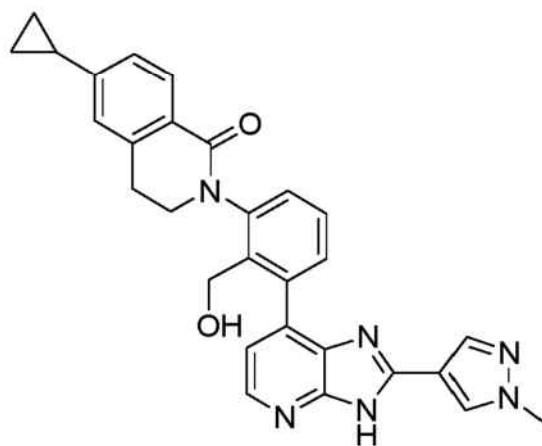
II-c;

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

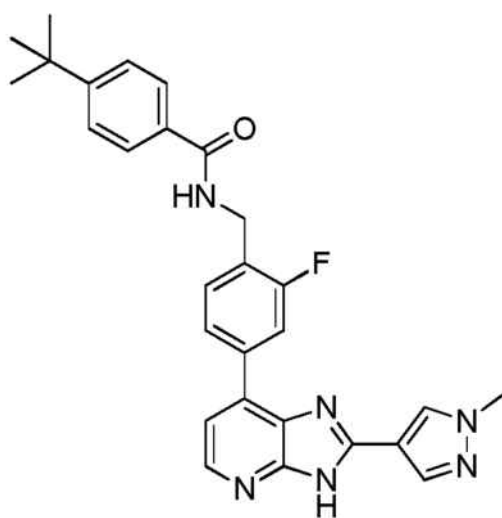
9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



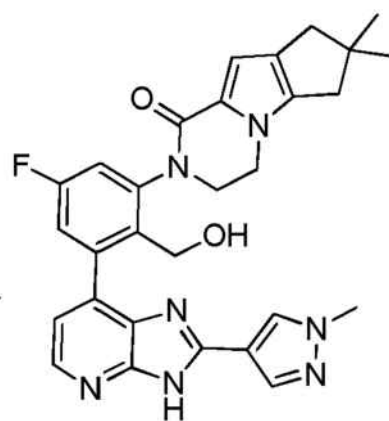
2,



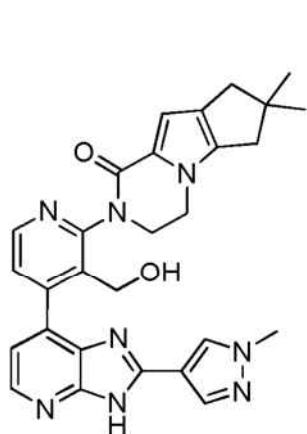
7,



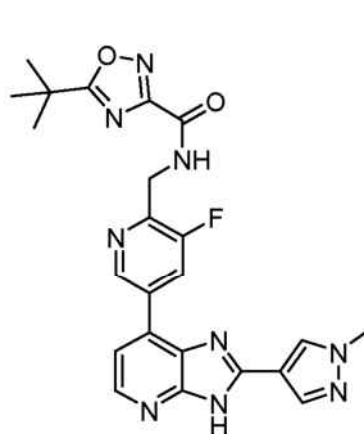
8,



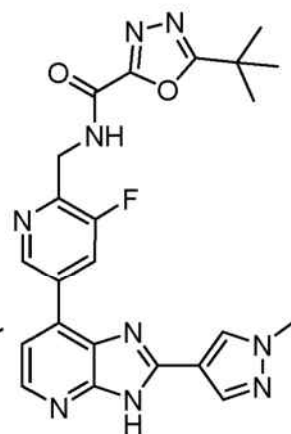
10,



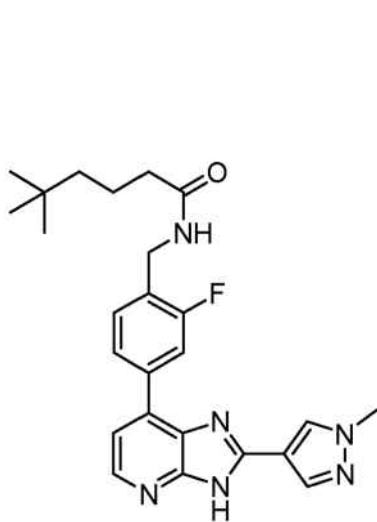
11,



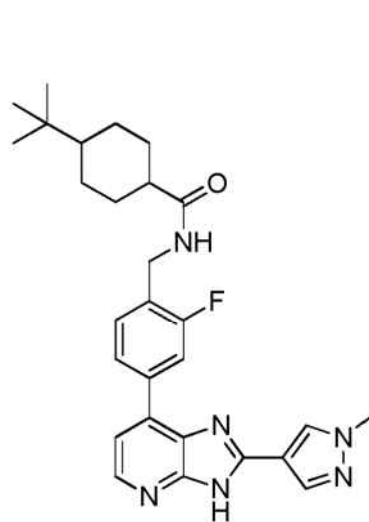
12,



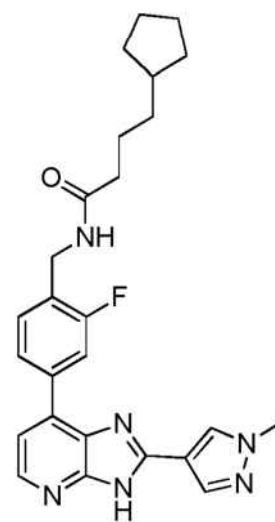
13,



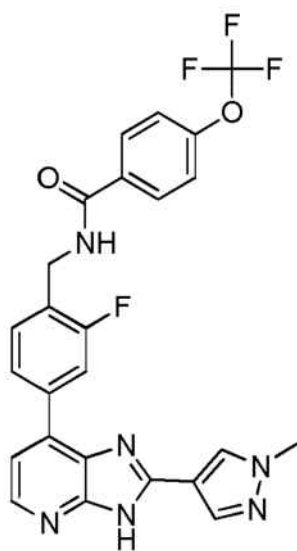
14,



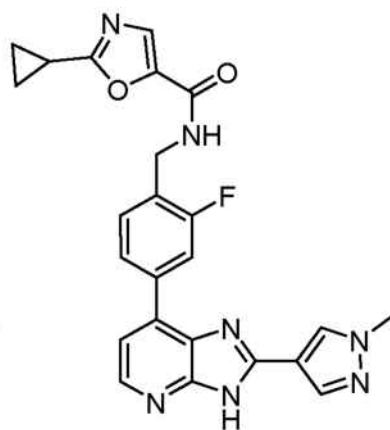
15,



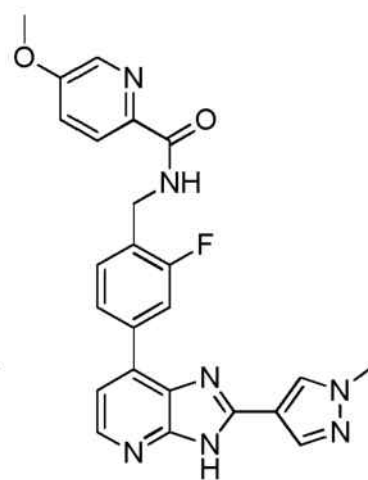
16,



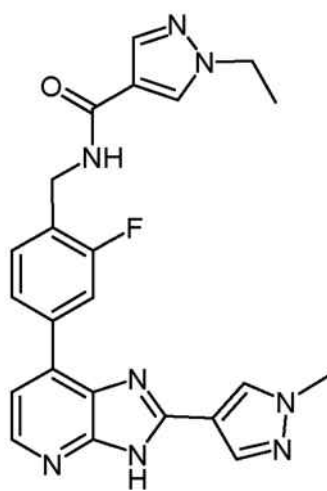
17,



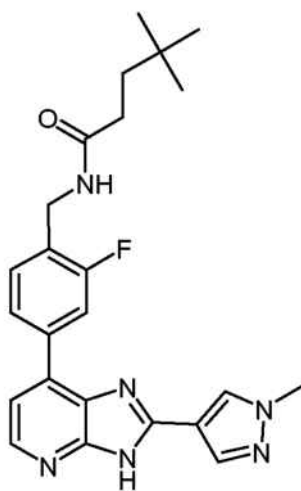
18,



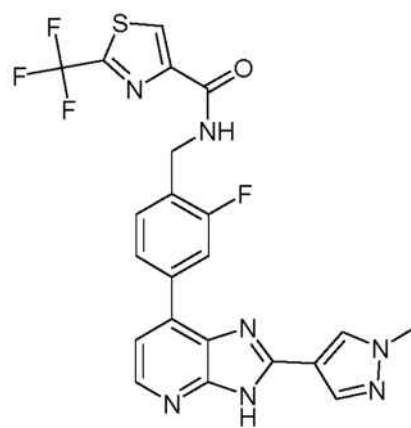
19,



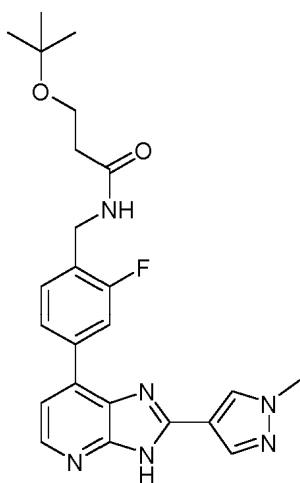
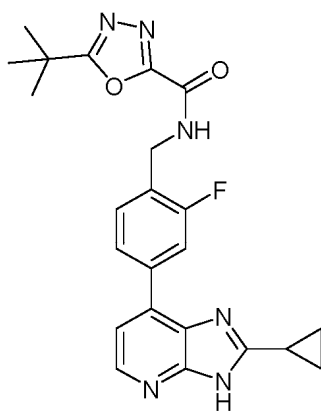
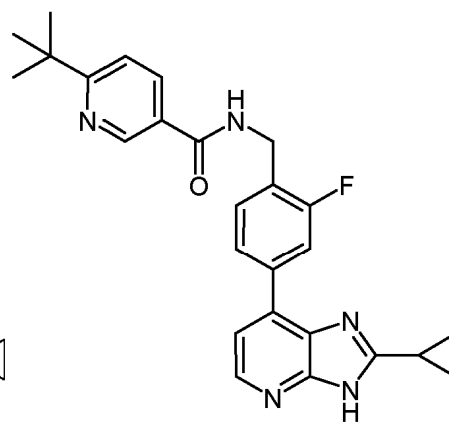
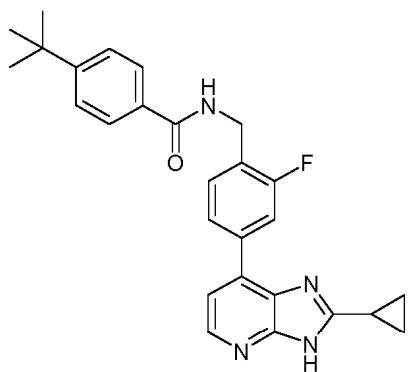
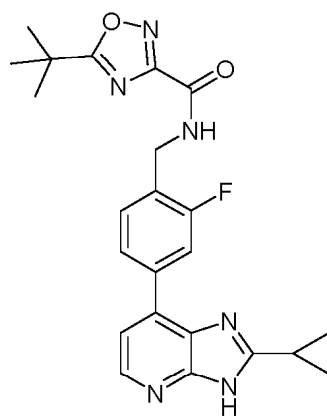
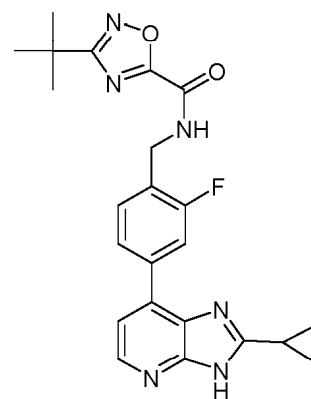
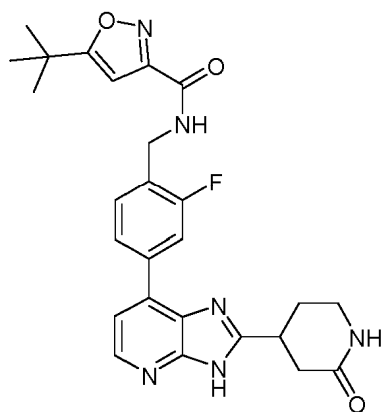
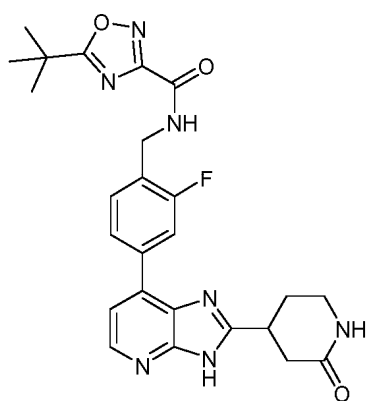
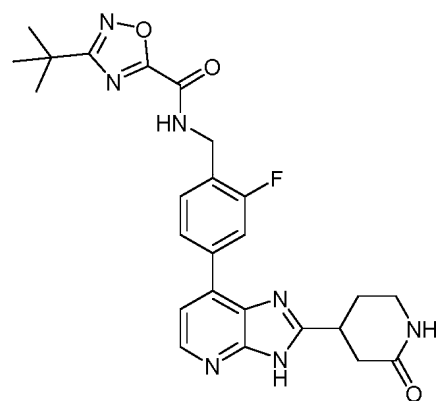
20,

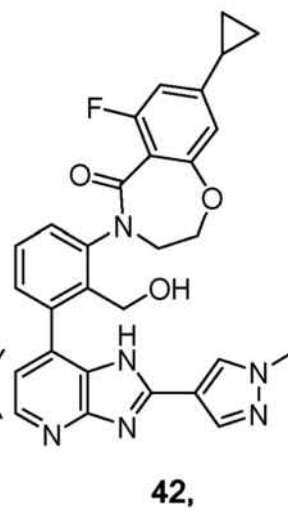
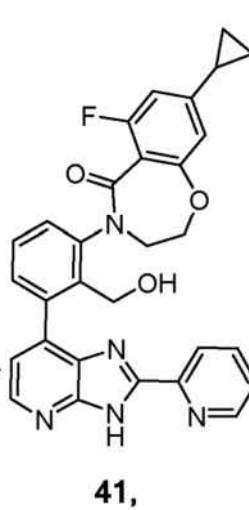
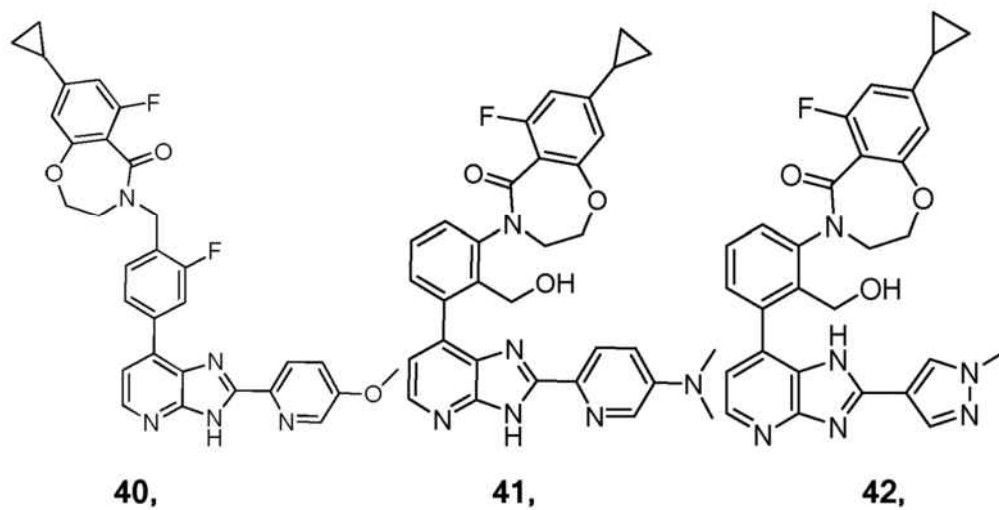
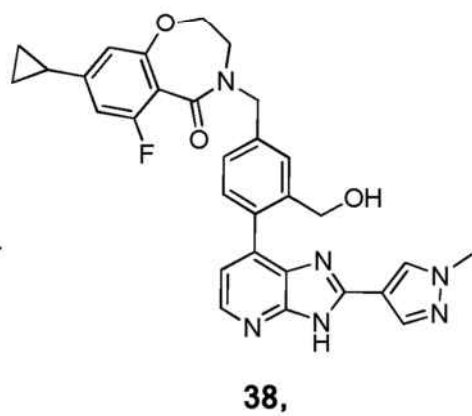
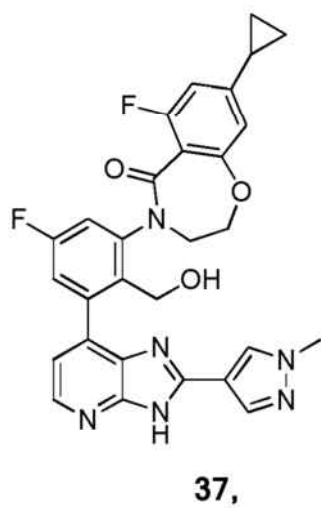
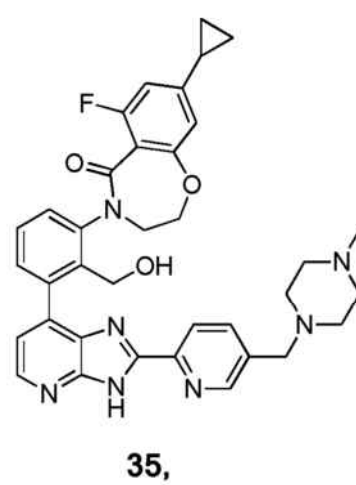
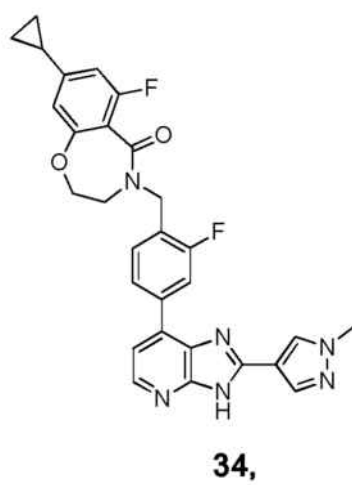
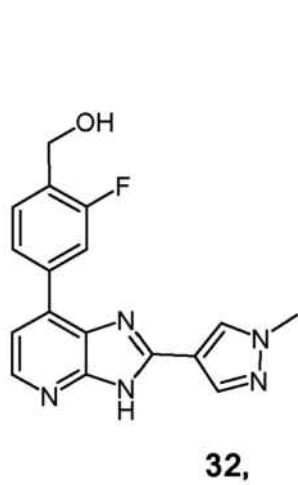


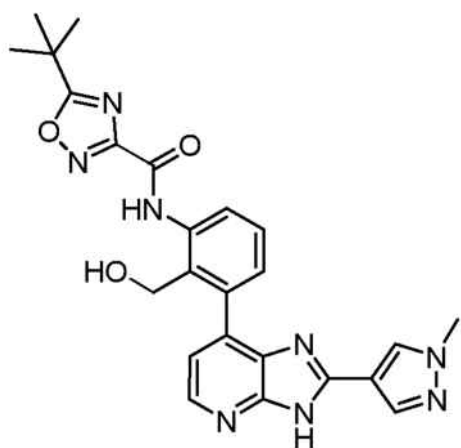
21,



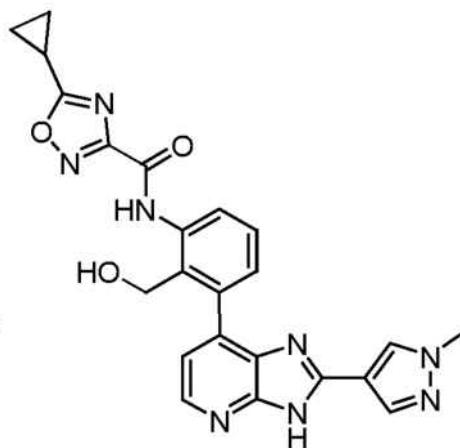
22,

**23,****24,****25,****26,****27,****28,****29,****30,****31,**

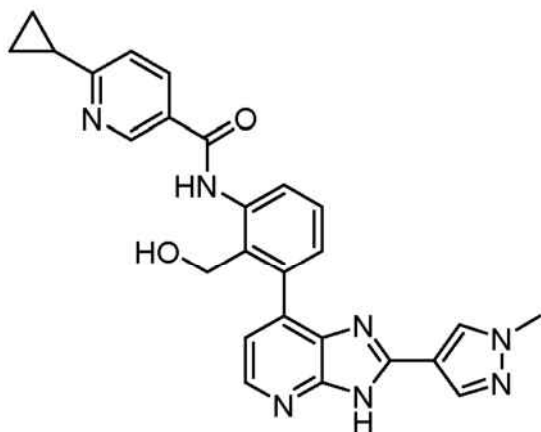




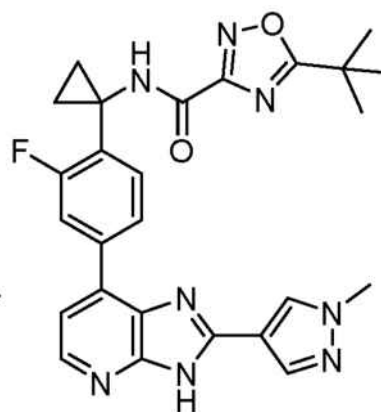
43,



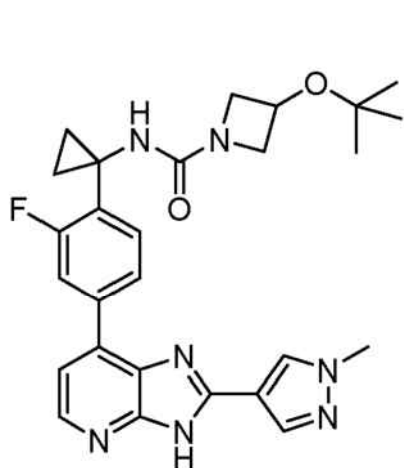
44,



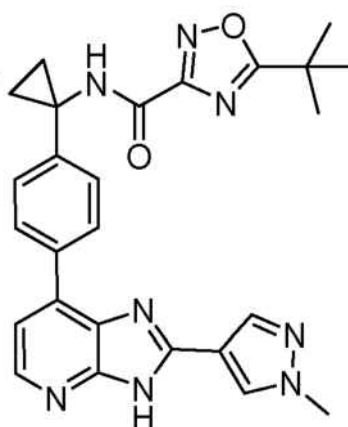
49,



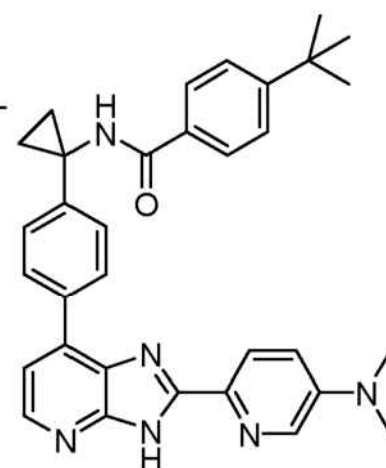
51,



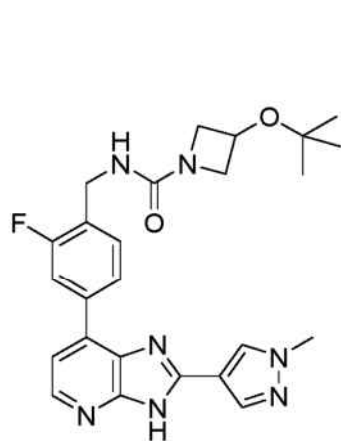
52,



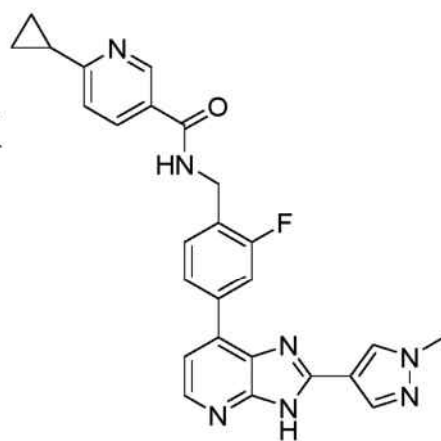
53,



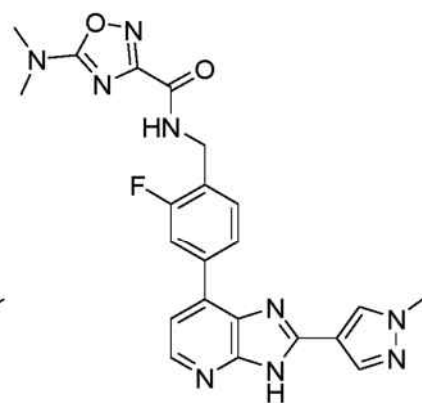
54,



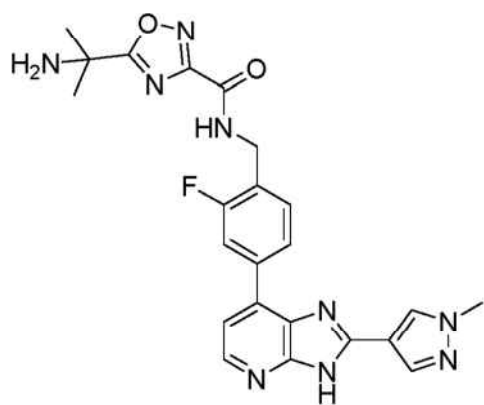
55,



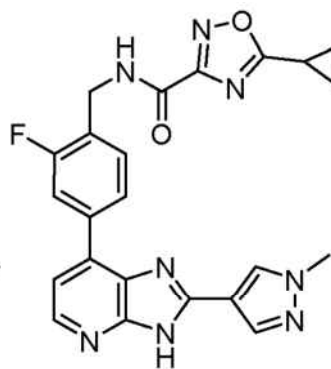
56,



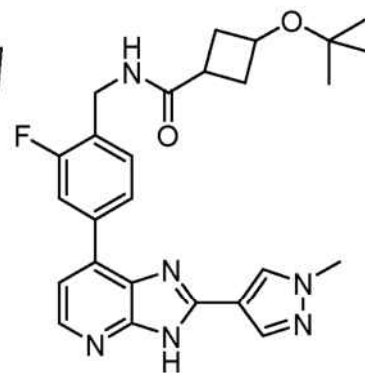
57,



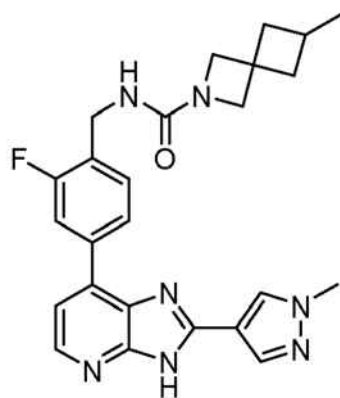
58,

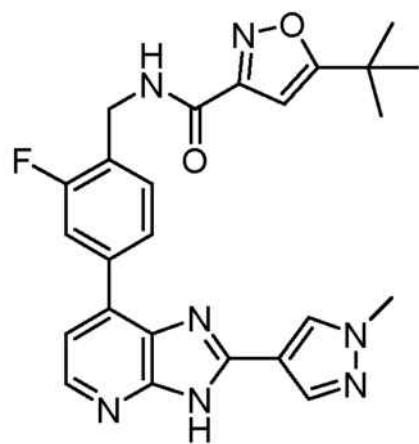
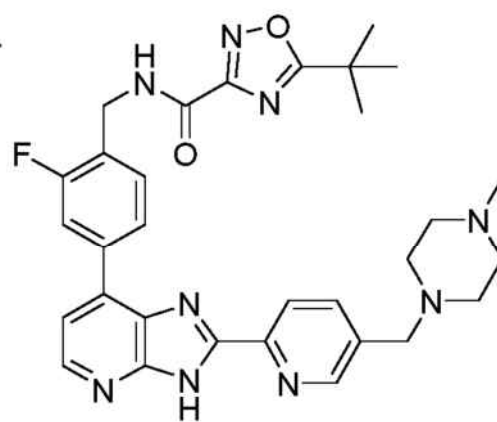
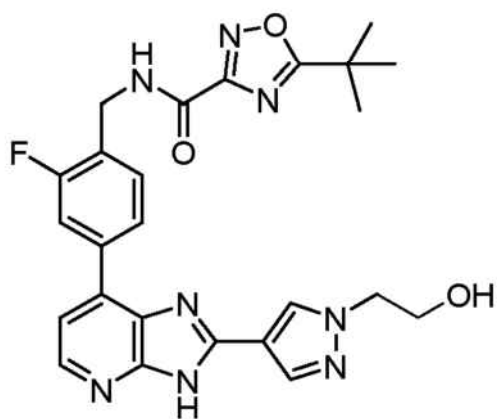
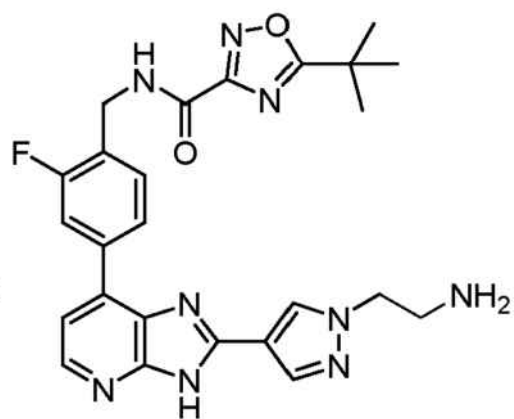
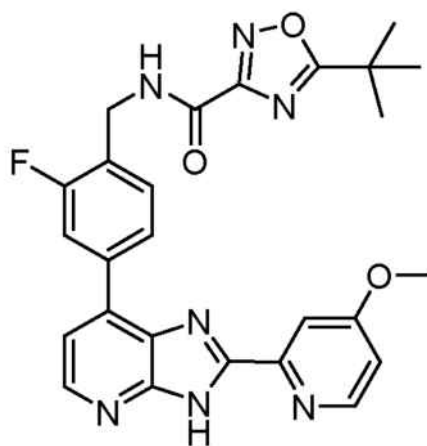


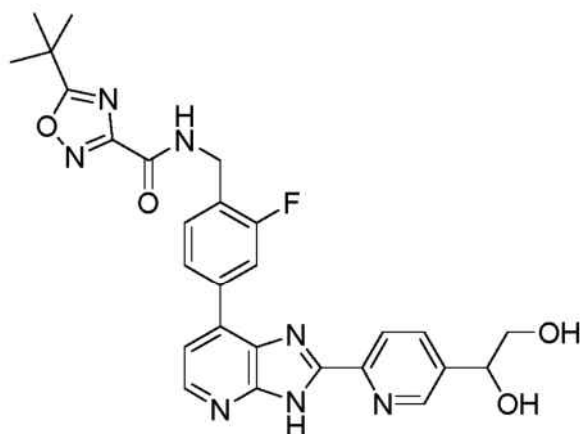
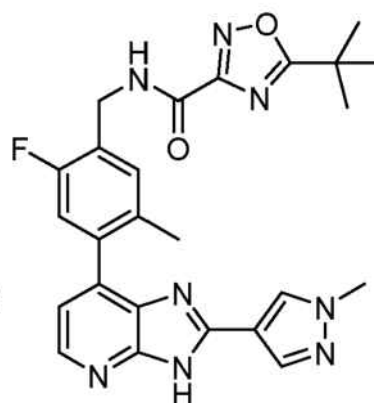
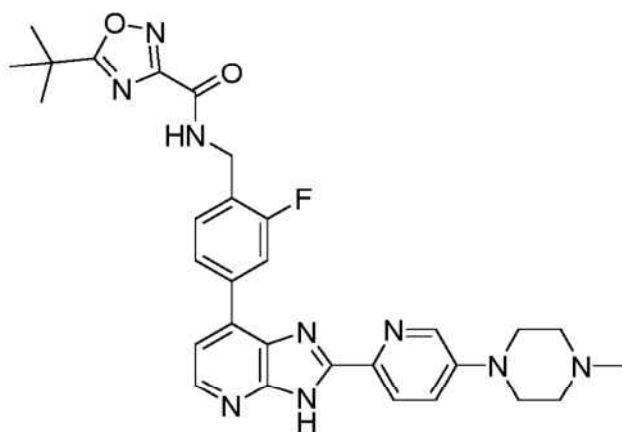
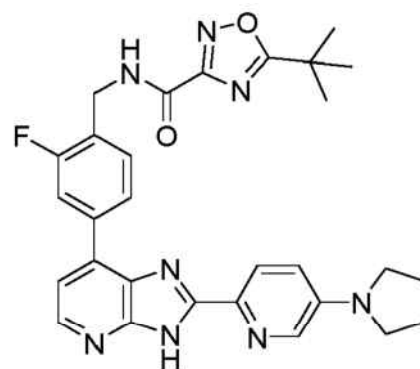
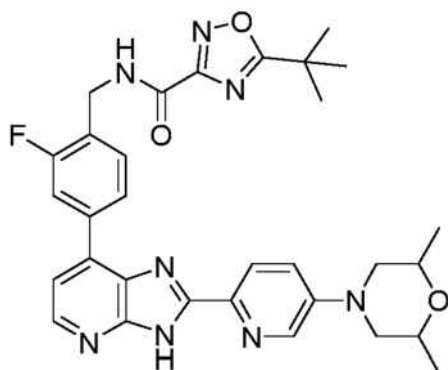
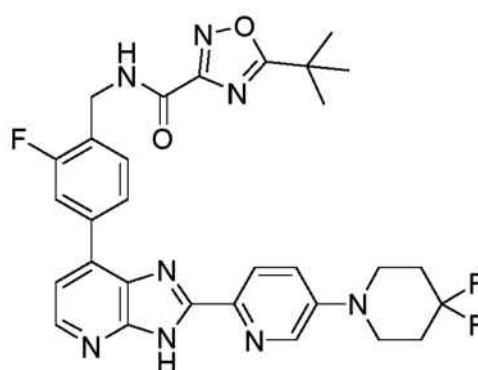
59,

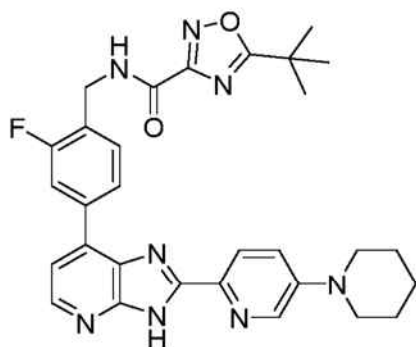


60,

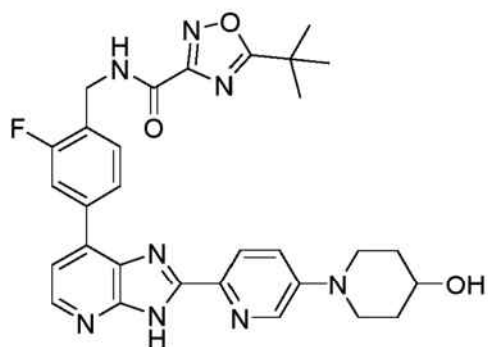


61,**67,****69,****70,****72,****75,**

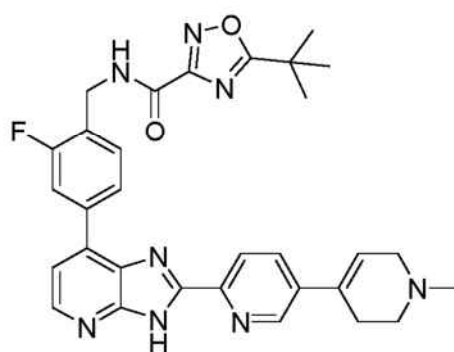
**76,****77,****79,****80,****81,****82,**



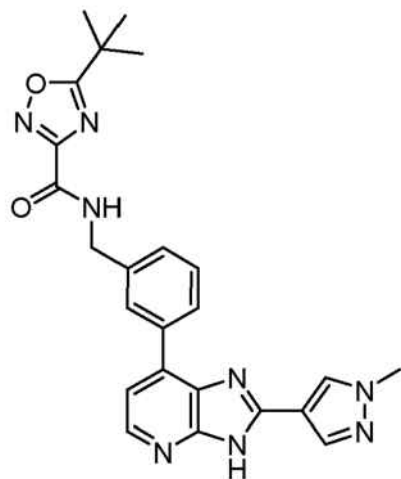
83,



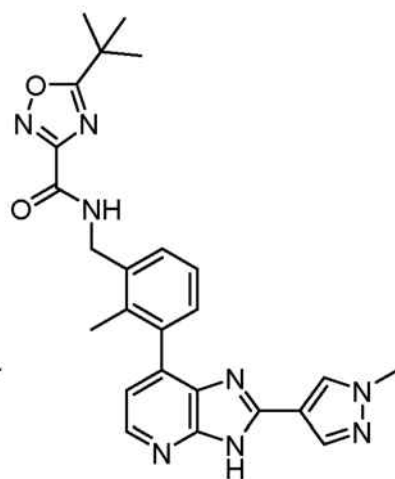
84,



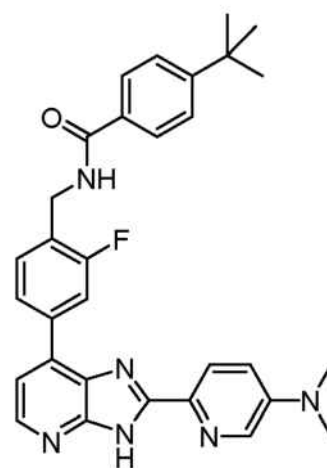
85,



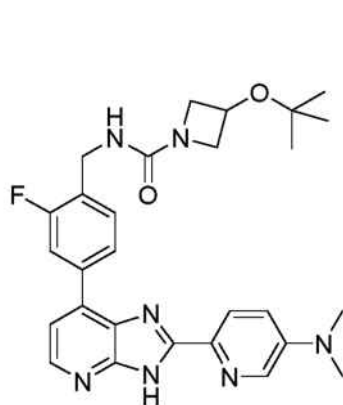
87,



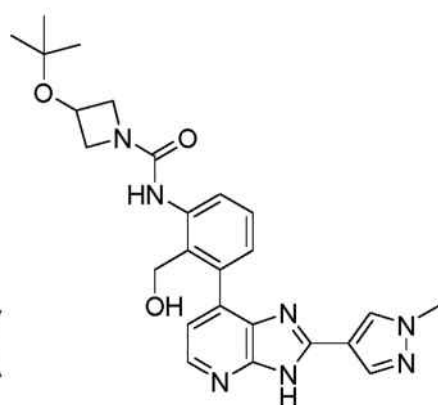
88,



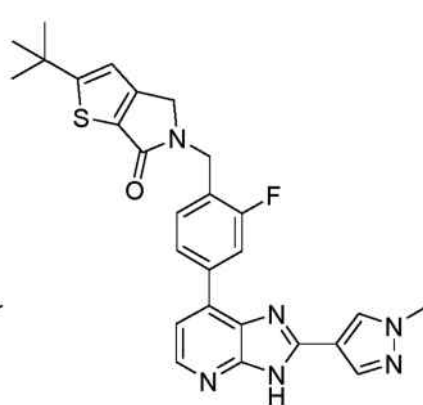
89,



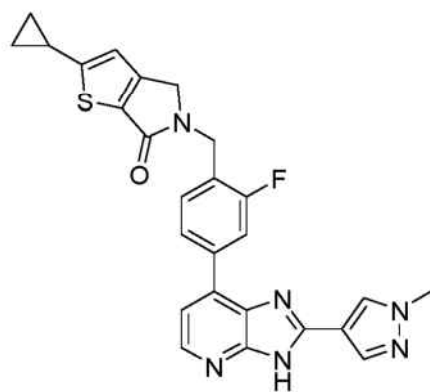
90,



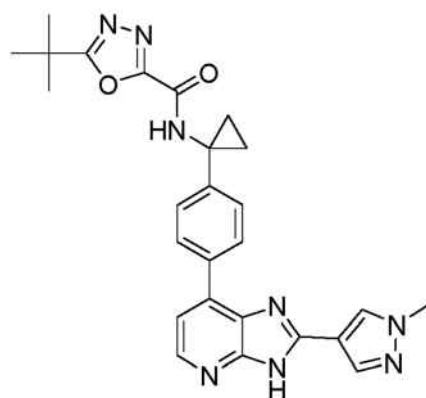
91,



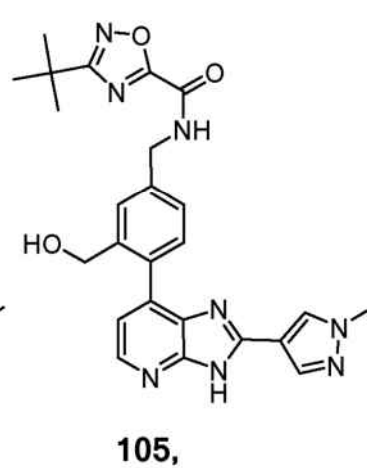
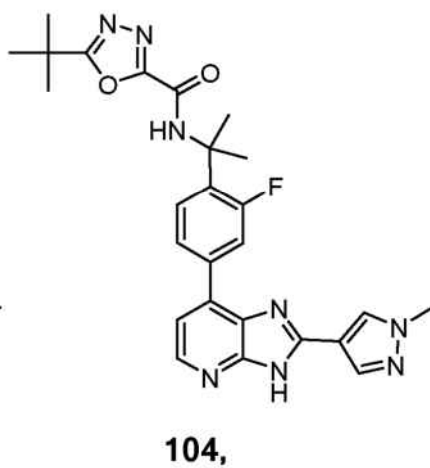
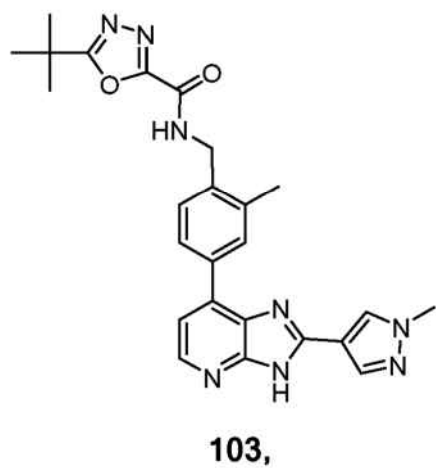
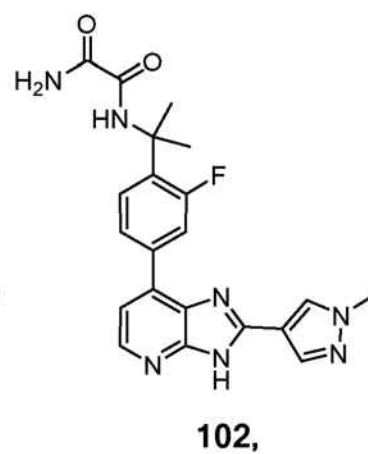
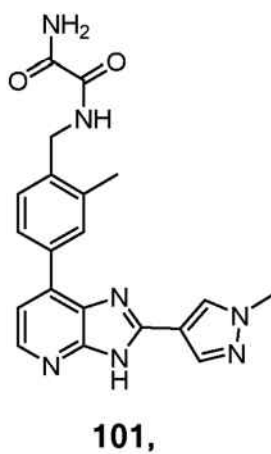
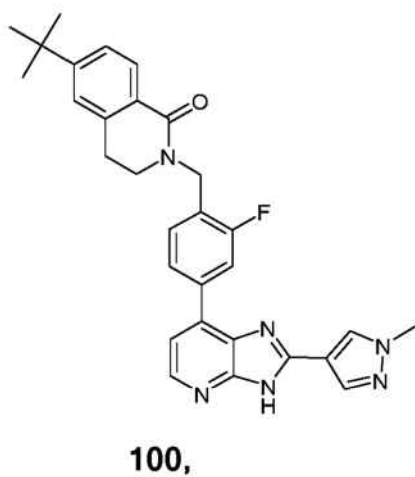
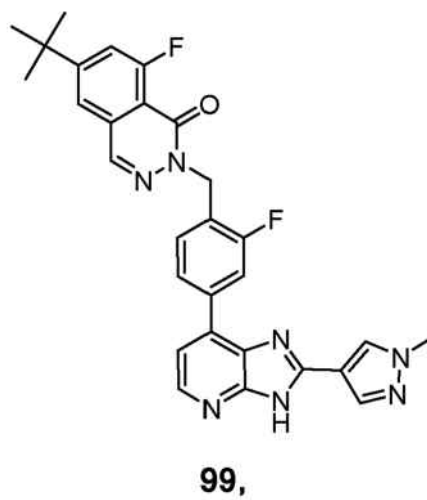
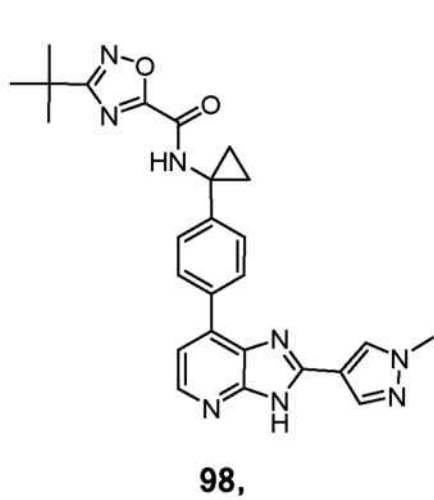
92,

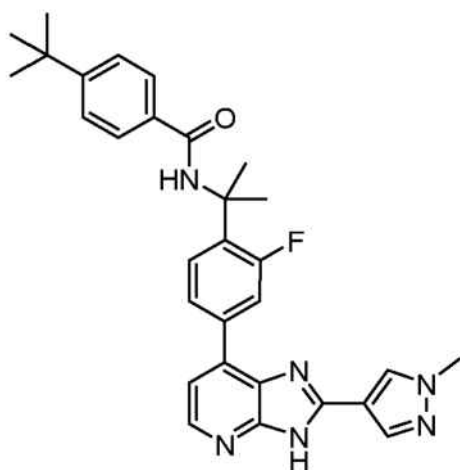


93,

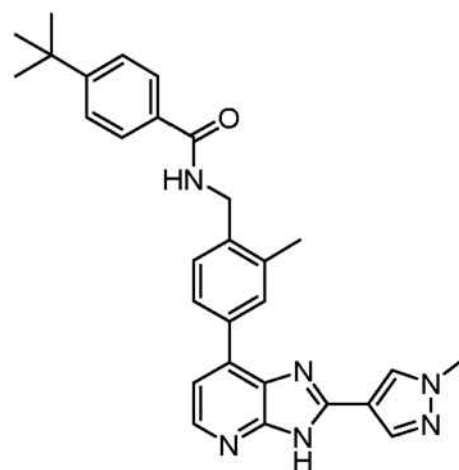


97,

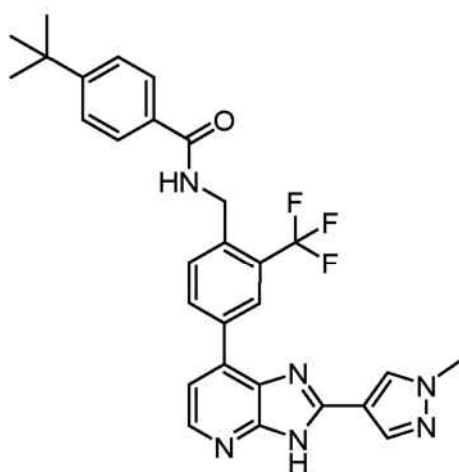




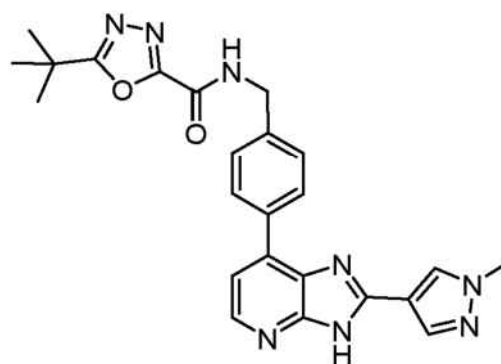
106,



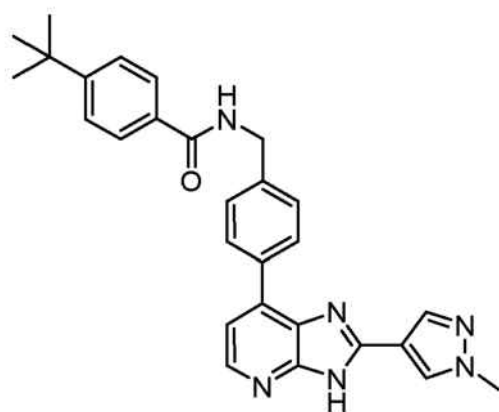
107,



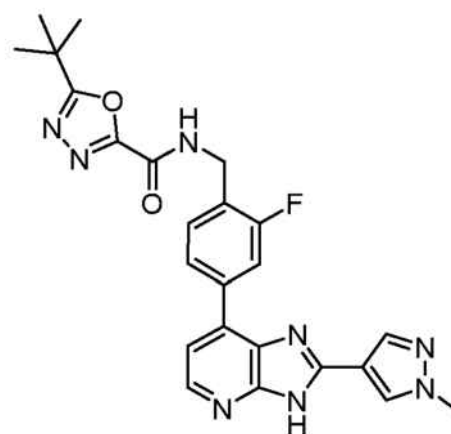
108,



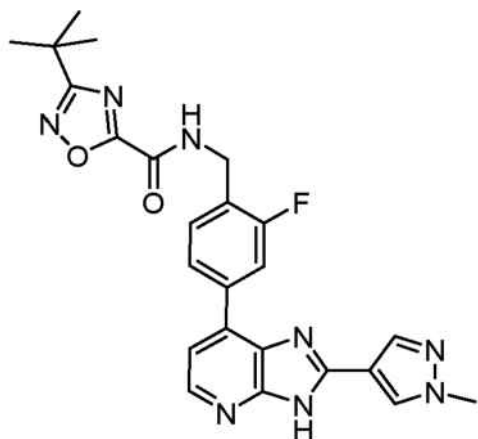
109,



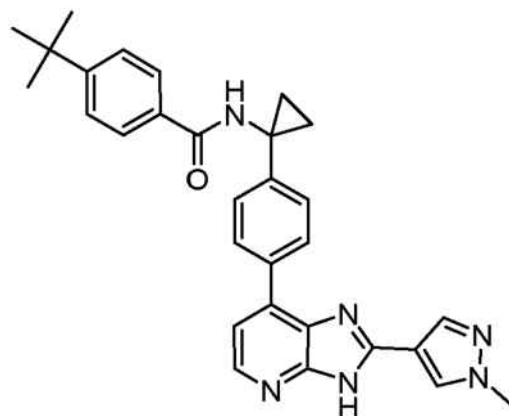
110,



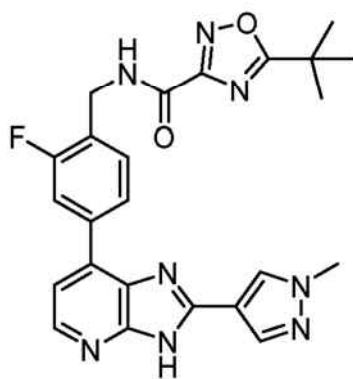
111,



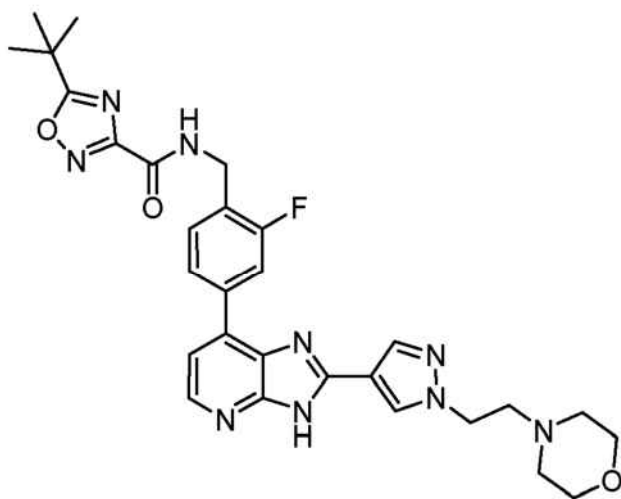
112,



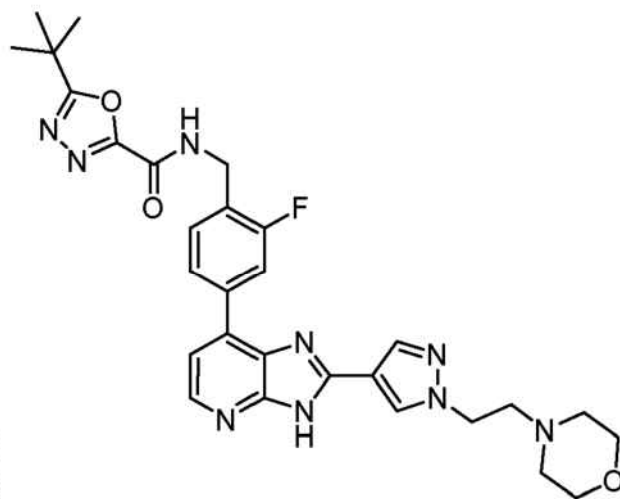
113,



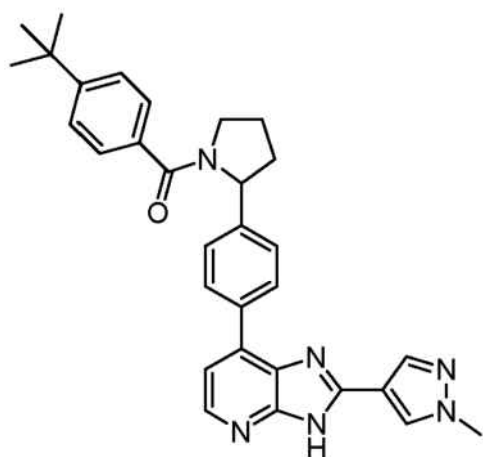
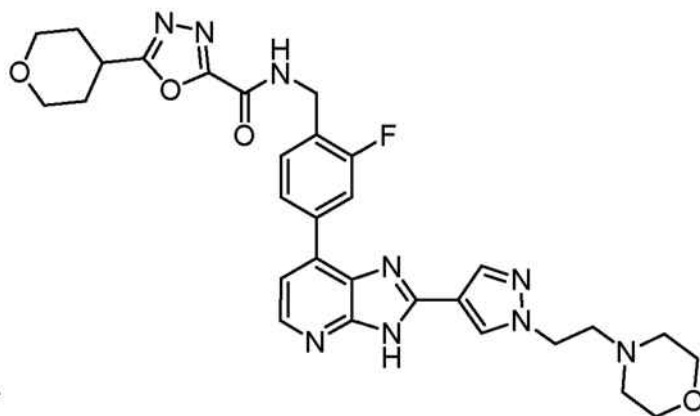
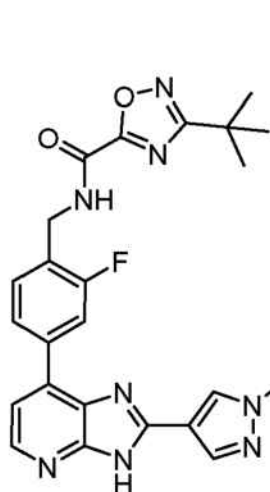
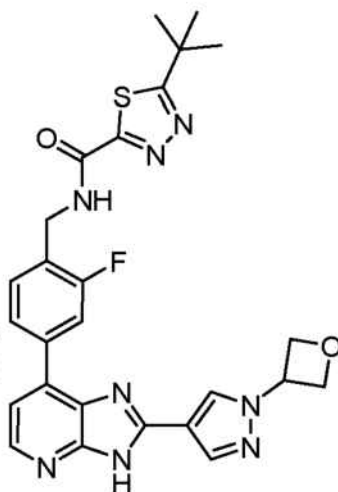
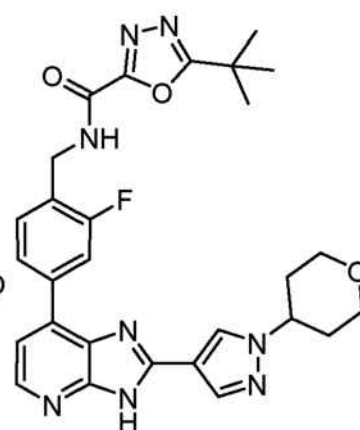
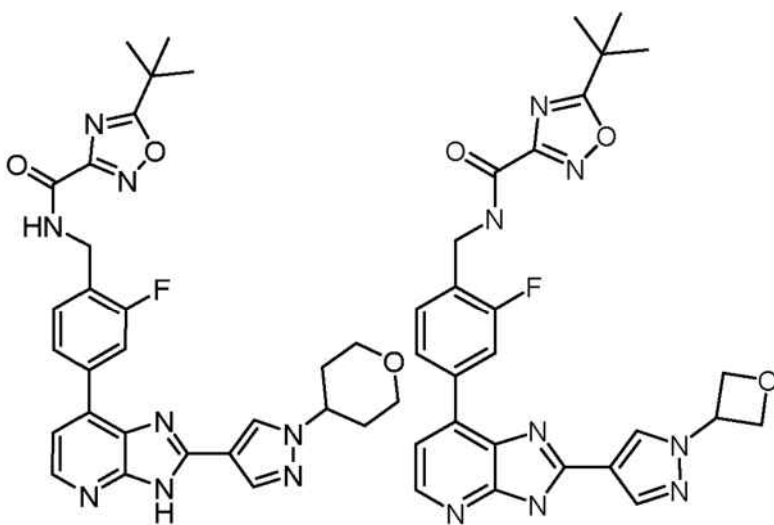
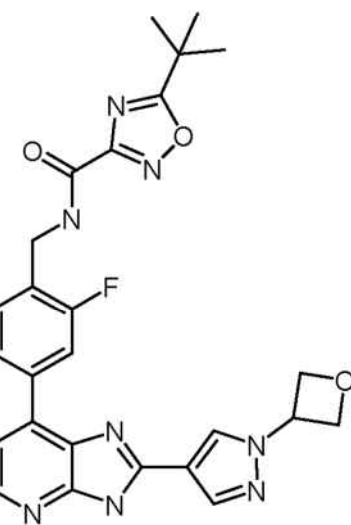
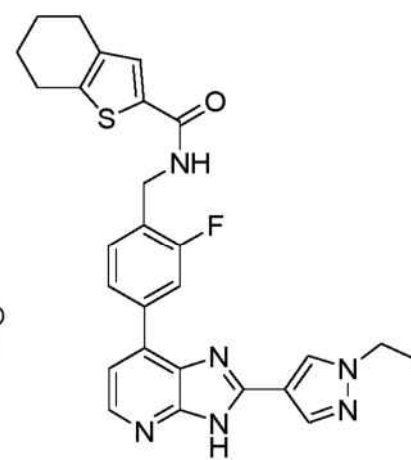
116,

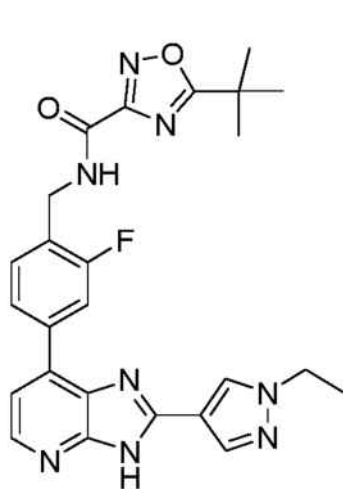
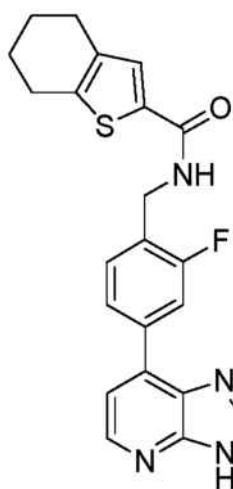
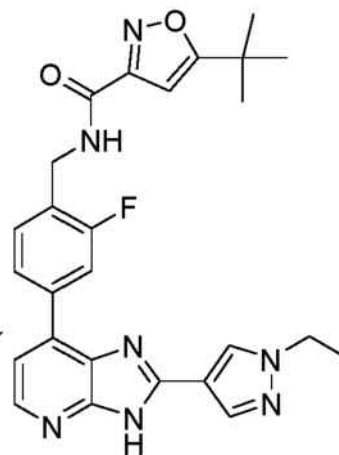
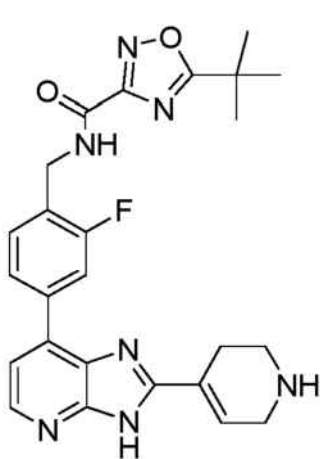
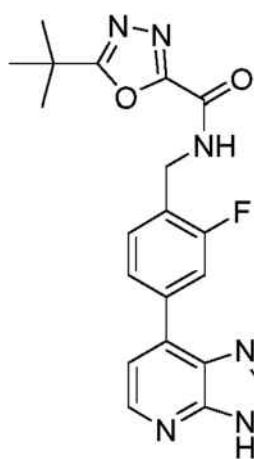
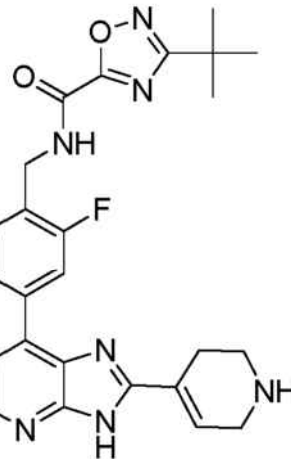
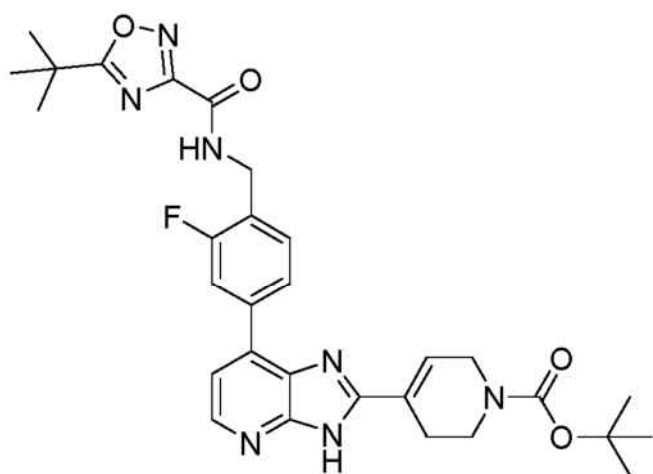
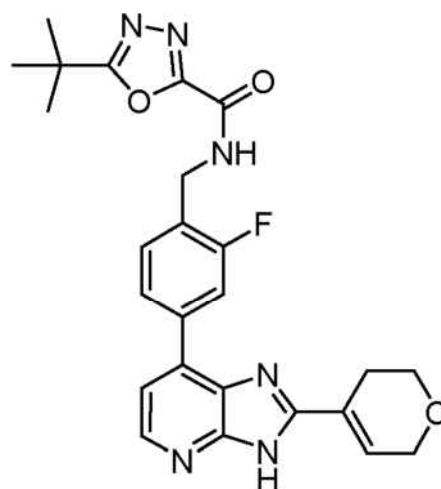


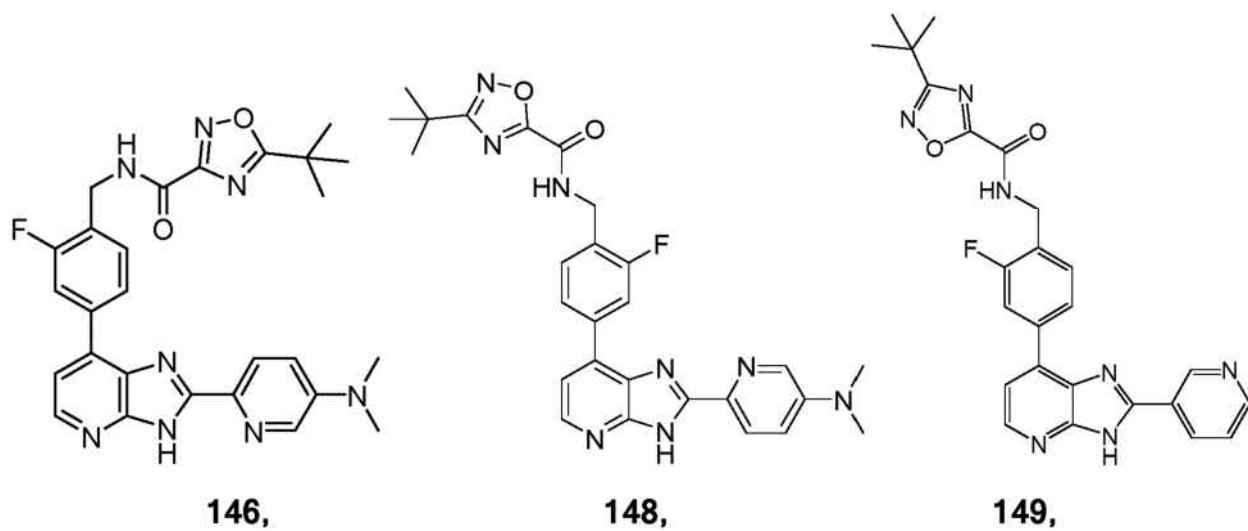
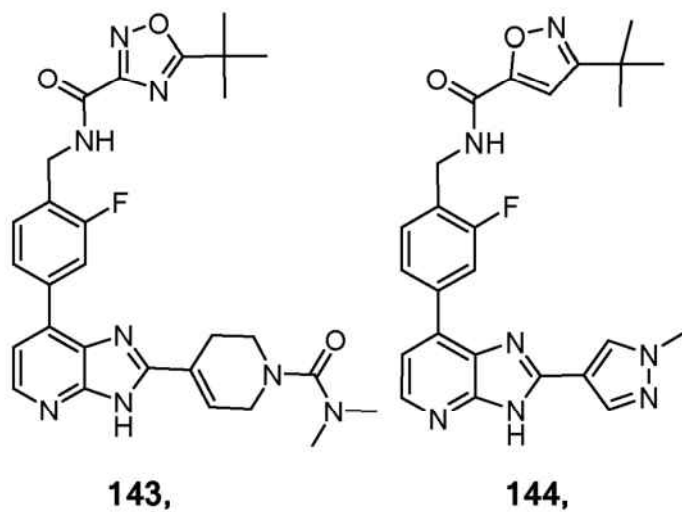
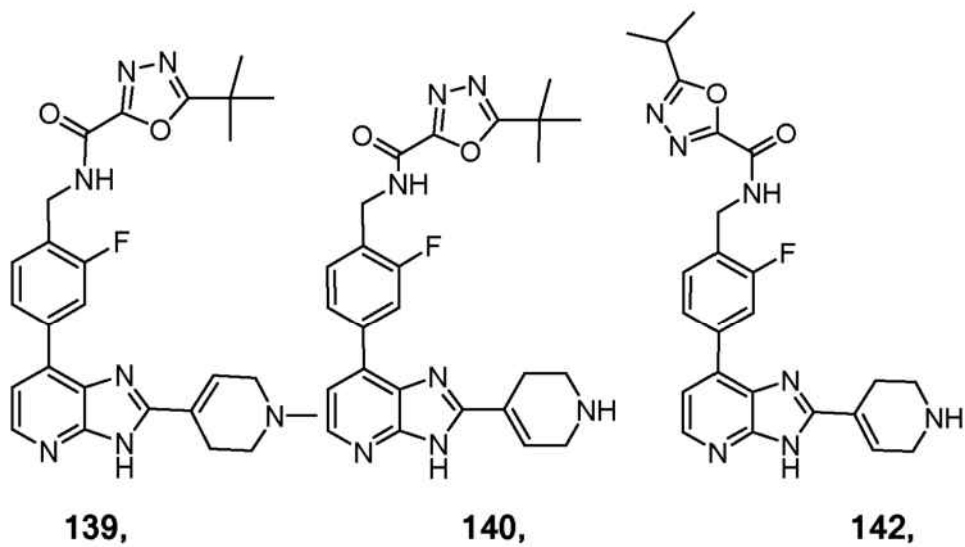
119,

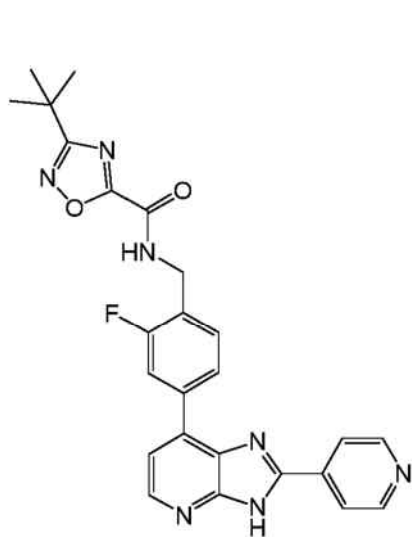


120,

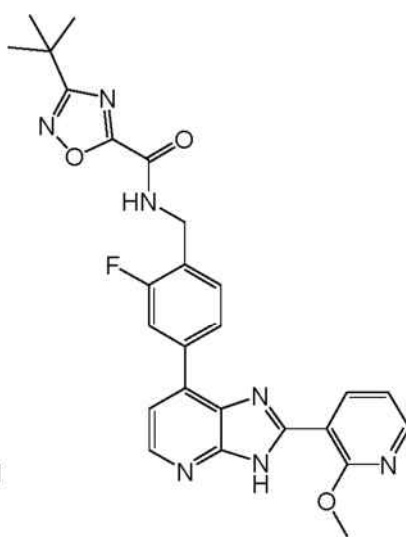
**121,****122,****124,****125,****126,****127,****129,****130,**

**131,****132,****133,****134,****135,****136,****137,****138,**

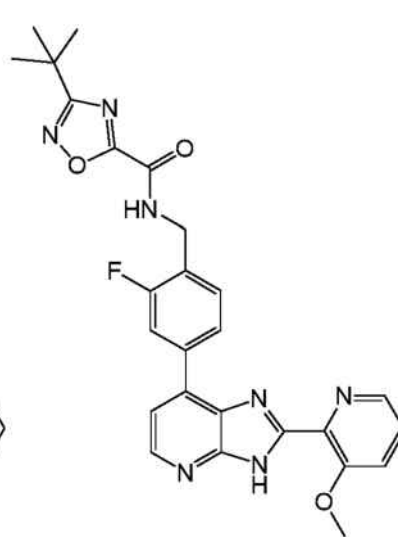




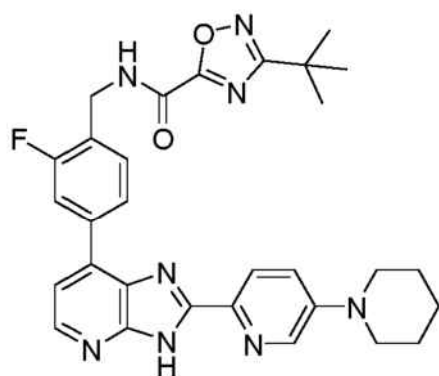
150,



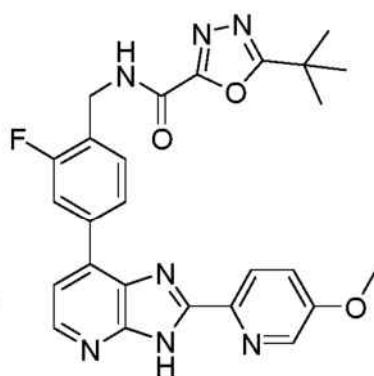
151,



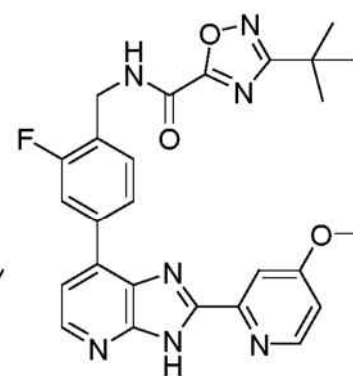
152,



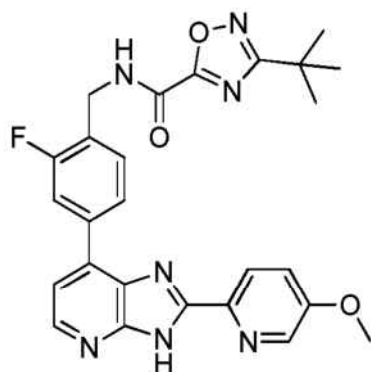
157,



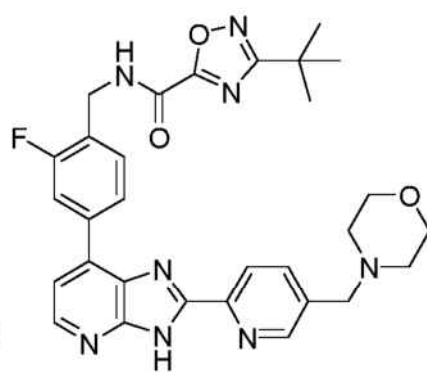
158,



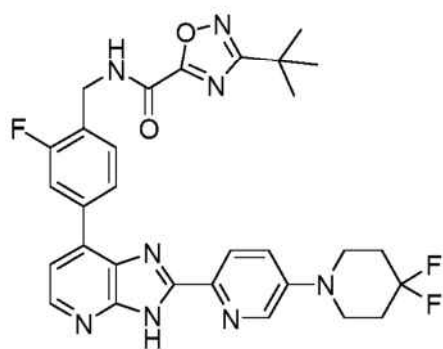
159,



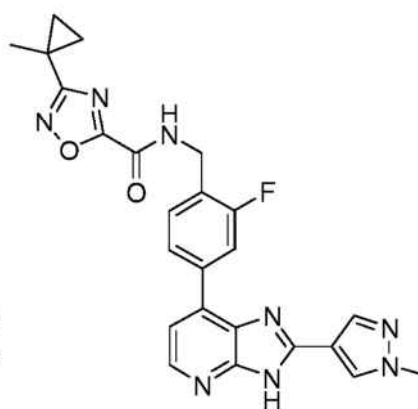
161,



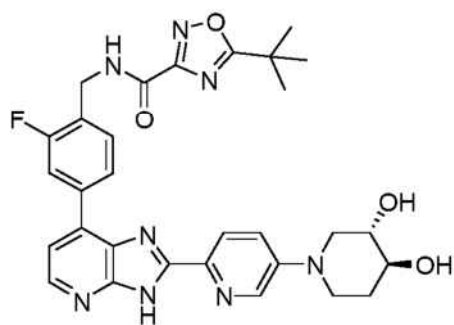
162,



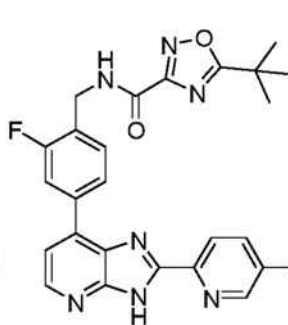
164,



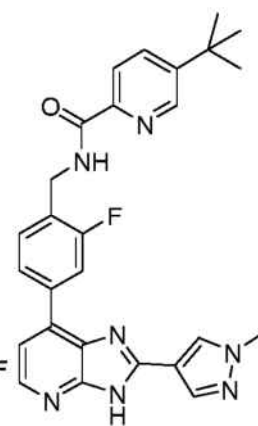
165,



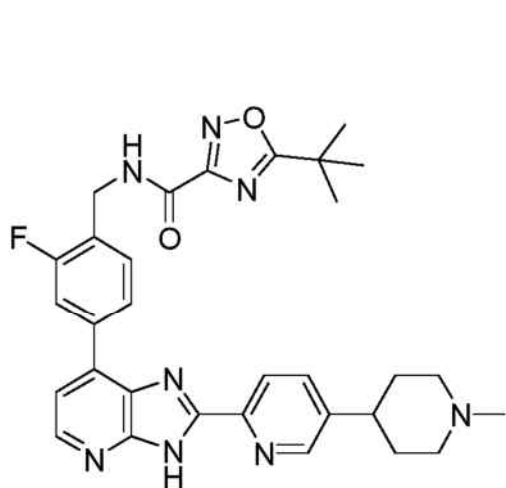
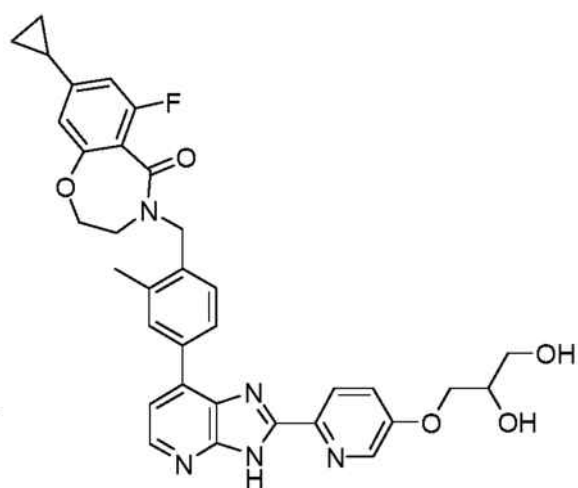
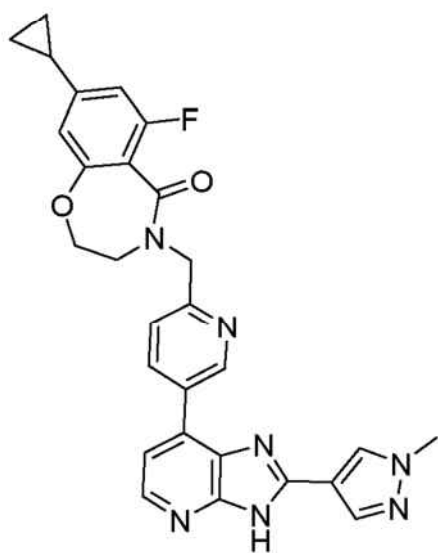
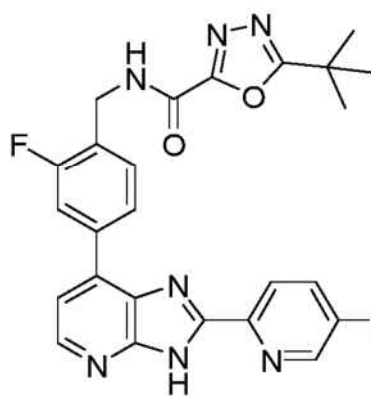
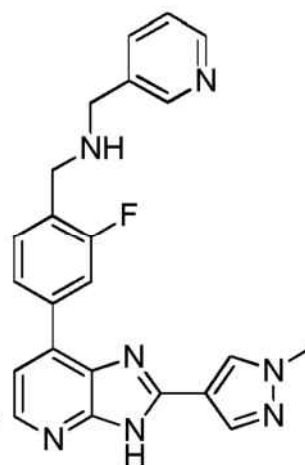
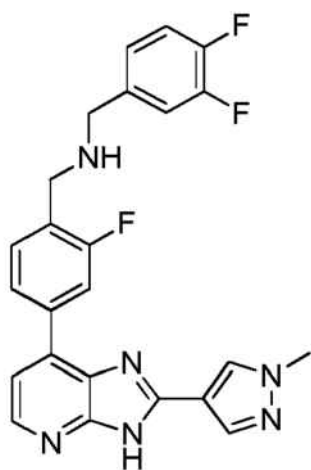
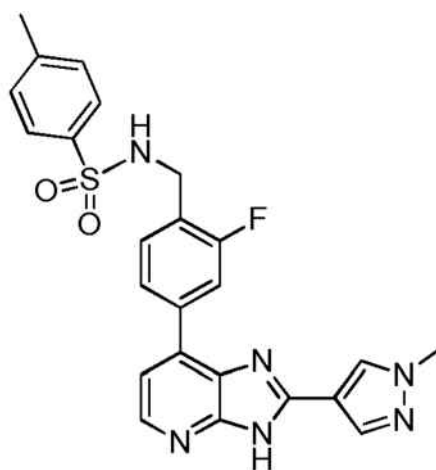
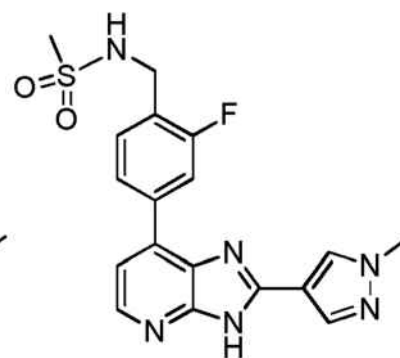
166,

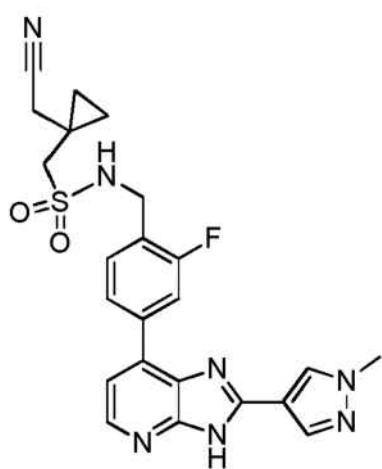


167,

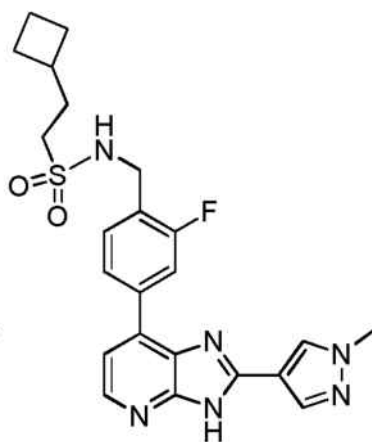


168,

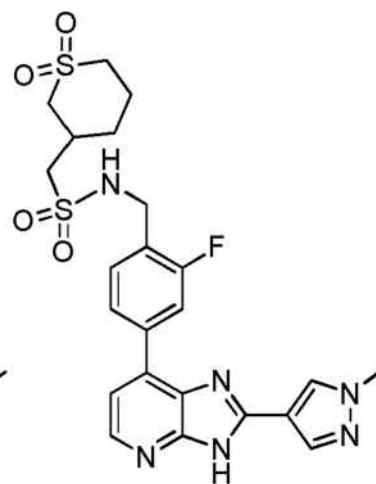
**169,****170,****171,****172,****173,****174,****175,****176,**



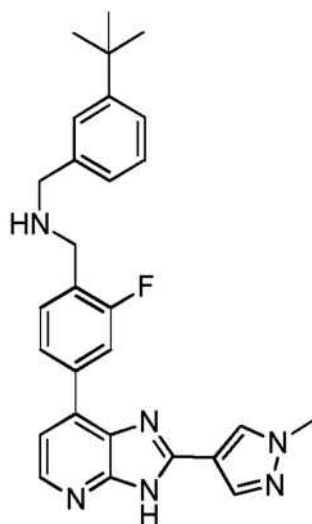
177,



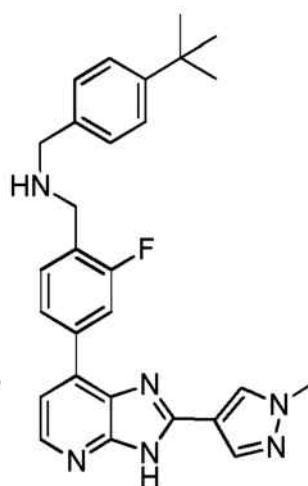
178,



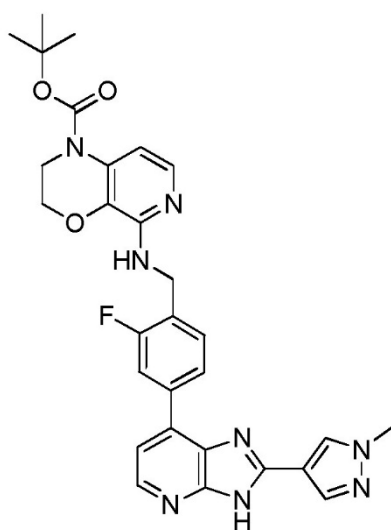
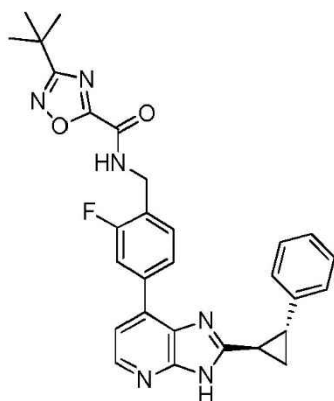
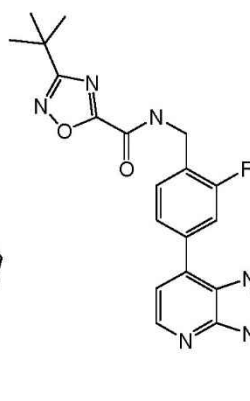
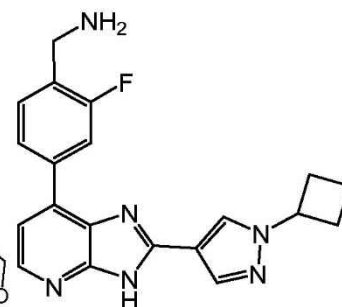
179,



180,



181,

**185,****186,****187,****y****188.**

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos seleccionados de enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares en piel, sinusitis, pneumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, síndrome de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome, de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de articulaciones, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas, incluyendo síndrome de esfuerzo respiratorio agudo y lesión por isquemia/reperfusión y enfermedades de Graves.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde los trastornos se seleccionan de enfermedad de Sjogren, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome, de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia

de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide y enfermedades de Graves.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un lupus en un sujeto.

5 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho lupus se selecciona de lupus eritematoso sistémico (SLE) y lupus nefritis.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde dicho trastorno es un trastorno mediado por BTK.