

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 533**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2022** **PCT/EP2022/057939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2022** **WO22200577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2022** **E 22717821 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 4313972**

54 Título: **Derivados de indolina como inhibidores de DDR**

30 Prioridad:

26.03.2021 EP 21165281

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

28.05.2025

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.00%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT

72 Inventor/es:

CARZANIGA, LAURA;
RANCATI, FABIO;
RIZZI, ANDREA;
IOTTI, NICOLÒ;
KNIGHT, KEITH CHRISTOPHER;
MULLINS, TOBY MATTHEW GROVER;
KARAWAJCZYK, ANNA y
WHITTAKER, BEN PAUL

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 022 533 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolina como inhibidores de DDR

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos inhibidores de Receptores de Dominio de Discoidina (inhibidores de DDR), métodos de preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso terapéutico.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles por ejemplo en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos DDR.

Antecedentes de la Invención

Los Receptores de Dominio de Discoidina (DDR) son receptores transmembrana tipo I tirosina quinasa (RTK). La familia DDR comprende dos miembros distintos, DDR1 y DDR2.

Los DDR son receptores únicos entre los demás miembros de la superfamilia RTK, en el sentido de que los DDR son activados por colágeno mientras que otros miembros de la superfamilia RTK son activados típicamente por factores de crecimiento solubles similares a péptidos (véase Vogel, W. (1997) *Mol. Cell* 1, 13-23; Shrivastava A. *Mol Cell*. 1997; 1:25-34.). Además, los DDR son RTK inusuales también porque forman dímeros estables independientes de ligandos que están unidos de forma no covalente (véase Noordeen, N. A. (2006) *J. Biol. Chem.* 281, 22744-22751; Mihai C. *J Mol Biol.* 2009; 385:432-445).

La subfamilia DDR1 está compuesta por cinco isoformas ancladas a membrana, y la subfamilia DDR2 está representada por una única proteína. Las cinco isoformas de DDR1 tienen en común los dominios extracelular y transmembrana, pero difieren en la región citoplasmática (véase Valiathan, R. R. (2012) *Cancer Metastasis Rev.* 31, 295-321; Alves, F. (2001) *FASEB J.* 15, 1321-1323).

La familia de receptores DDR ha sido identificada como participante en una serie de enfermedades fibróticas, como la fibrosis pulmonar, y en particular, la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). La primera evidencia del papel protector de la eliminación de DDR1 en la fibrosis pulmonar fue generada en 2006 por el grupo de investigación del Dr. Vogel (véase Avivi-Green C, *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:420-427). Los autores demostraron que los ratones sin DDR1 estaban ampliamente protegidos contra las lesiones inducidas por la bleomicina (BLM). Además, la expansión y apoptosis de los miofibroblastos fueron significativamente menores en estos animales en comparación con sus homólogos de tipo silvestre. La ausencia de inflamación en los ratones knockout se confirmó mediante recuento de células en el lavado y ELISA de citocinas. Estos resultados indicaron que la expresión de DDR1 es un requisito previo para el desarrollo de la inflamación y la fibrosis pulmonares.

La deficiencia o la regulación a la baja de DDR2 reduce la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J, et al *Mol Ther* 2016; 24:1734-1744). Zhao et al, demostró que DDR2 desempeña un papel fundamental en la inducción de la fibrosis y la angiogénesis en el pulmón, en particular que DDR2 sinergiza con el factor de crecimiento transformante (TGF)- β para inducir la diferenciación de miofibroblastos. Además, demostraron que el tratamiento de ratones lesionados con siRNA específico contra DDR2 mostró eficacia terapéutica contra la fibrosis pulmonar. En una segunda publicación, Jia et al demostró que los ratones que carecen de DDR2 están protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Jia S, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59:295-305. Además, los fibroblastos nulos para DDR2 son significativamente más propensos a la apoptosis que los fibroblastos de tipo silvestre, lo que respalda un paradigma en el que la resistencia de los fibroblastos a la apoptosis es fundamental para la progresión de la fibrosis.

Algunos compuestos se han descrito en la bibliografía como antagonistas de DDR1 o DDR2.

WO2016064970 (Guangzhou) divulga derivados de isoquinolinas como inhibidores de DDR1 útiles como agentes terapéuticos para prevenir y tratar inflamación, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, cicatriz cutánea, aterosclerosis y cáncer.

Zhu Dongsheng et al, en *J. Med. Chem.* vol. 62, nº 16, pages 7431-7444, divulgan derivados de 2-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida como inhibidores selectivos de DDR1.

Cabe destacar que la inhibición de los receptores DDR puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis y la enfermedad, trastorno y afecciones que resultan de la fibrosis y aún más antagonizar ambos receptores DDR1 y DDR2 puede ser particularmente eficaz en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionados.

En los últimos años se han realizado varios esfuerzos para desarrollar nuevos inhibidores de los receptores DDR1 y

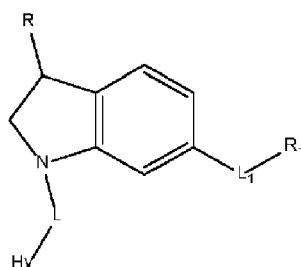
DDR2 útiles para el tratamiento de varias enfermedades y algunos de esos compuestos han mostrado eficacia también en seres humanos.

A pesar del estado de la técnica citada anteriormente, sigue existiendo un potencial para desarrollar inhibidores selectivos de ambos receptores DDR1 y DDR2 útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con una desregulación de los receptores DDR, en el ámbito respiratorio, en particular la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), para ser administrados por vía inhalatoria y caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que corresponde a una buena actividad en el pulmón, una buena retención pulmonar y a una baja estabilidad metabólica con el fin de minimizar la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados.

En esta dirección, hemos encontrado sorprendentemente una nueva serie de compuestos de fórmula general (I), como se indica a continuación, que resuelve el problema de proporcionar inhibidores de los receptores DDR1 y DDR2 para su administración por inhalación, los cuales son activos como inhibidores selectivos de los receptores DDR1 y DDR2 en comparación con otras quinasas de proteínas humanas. Dichos compuestos muestran una elevada potencia, un buen perfil inhalatorio, una baja estabilidad metabólica, una baja exposición sistémica y una mayor seguridad y tolerabilidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I).



(I)

en el que

Ris H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-C(O)-$;

Li se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)NH-$ y $-NHC(O)-$;

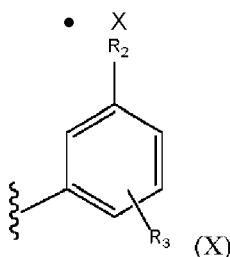
Hy es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre $-(C_1-C_4)$ alquilo, heterocicloalquilo y $-(C_1-C_4)$ alquilenon- $NR_A R_B$, o **Hy** es un heteroarilo bicíclico semisaturado;

R_A es H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

R_B es H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- **Het** que es un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-(C_1-C_4)$ haloalquilo, $-(C_1-C_4)$ alkylene-heterocycloalkyl- $NR_A R_B$, $-(C_1-C_4)$ alquilenon- $NR_A R_B$ y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más $-(C_1-C_4)$ alquilo, y



(X)

- donde **R₂** se selecciona del grupo que consiste en $-O(C_1-C_4)$ haloalquilo, átomos de halógeno y $-(C_1-C_4)$ haloalquilo;

R₃ es H o se selecciona del grupo que consiste en $-O(C_1-C_4)$ alquil, $-C(O)NH-(C_1-C_4)$ alquilenon- $NR_A R_B$, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquil, $-O$ -heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquil, $-O(C_1-C_4)$ alquilenon-heterocicloalquilo, $-(C_1-C_4)$ alquilenon- $NR_A R_B$, heteroarilo sustituido opcionalmente por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquil, y monocíclico heterocicloalquilo- $-(C_1-C_4)$ alquilenon-, donde dicho

heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de -(C1-C4)alquil y -NRARB y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una mezcla con uno o más portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la misma para su uso como medicamento.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación de DDR.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento de fibrosis y/o enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 A menos que se especifique lo contrario, se pretende que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluya también sus estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 A menos que se especifique lo contrario, se pretende que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluya también los compuestos de fórmula (IA), (IA'), (IA''), (IAa), (IAa'), (IAa'S), (IAa''), (IAa "S), (IAb), (IAb'), (IAb''), (IB), (IBa), (IBa'), (IBa'S), (IBa''), (IBa "S), (IBb), (IBb'), (IBb'').

40 El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto parental se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los grupos ácido o básico libres, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente destinado a ser farmacéuticamente aceptable.

45 Ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir así sales minerales u orgánicas de adición ácida de residuos básicos tales como grupos amino, así como sales minerales u orgánicas de adición básica de residuos ácidos tales como grupos carboxílicos.

50 Los cationes de bases inorgánicas que pueden utilizarse convenientemente para preparar sales comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

55 Las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

60 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporen a la red cristalina del sólido cristalino. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros.

El término "enantiómero" se refiere a una de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles.

5 El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares.

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición carece de actividad óptica.

10 El término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y se intercambian fácilmente por migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

El término "halógeno" o "átomos de halógeno" o "halo", tal como se utiliza en el presente documento, incluye átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El término "(C_x-C_y) alquilo" donde x e y son números enteros, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Así, cuando x es 1 e y es 4, por ejemplo, el término comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butil, isobutilo, sec-butil y t-butil.

20 El término "O(C_x-C_y) alquilo" en el que x e y son números enteros, se refiere a los grupos "(C_x-C_y)alquilo" definidos anteriormente en los que un átomo de carbono está unido a un átomo de oxígeno, por ejemplo etoxi.

25 El término "(C_x-C_y) haloalquilo" en el que x e y son números enteros se refiere a los grupos "(C_x-C_y)alquilo" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de dichos grupos "(C_x-C_y)haloalquilo" pueden incluir grupos alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometilo.

30 El término "O(C_x-C_y)haloalquilo" en el que x e y son números enteros, se refiere a los grupos "(C_x-C_y)haloalquilo" definidos anteriormente en los que el átomo de carbono está unido a un átomo de oxígeno.

Ejemplos de dichos grupos "O(C_x-C_y)haloalquil" pueden incluir grupos Oalquil halogenados, poli-halogenados y completamente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno sean reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometoxi.

35 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos que tienen 6 átomos de anillo en los que el anillo es aromático. Algunos ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos de arilo adecuados son, por ejemplo, el fenilo.

40 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye grupos que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están fusionados a través de un enlace común. Ejemplos de heteroarilo adecuado incluyen, por ejemplo, (imidazo[1,2-a]piridinilo), 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, benzo[d]tiazolilo, 1H-indazolilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, isoquinolinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo; 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, isoxazolilo, pirimidinilo.

50 El término "heteroarilo semisaturado" se refiere a un grupo bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye heteroarilo monocíclico condensado a uno o más anillos heterocicloalquilo monocíclicos. Ejemplos de heteroarilo semisaturado adecuado incluyen, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo.

55 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 átomos de anillo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O, por ejemplo piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo.

60 El término "heterocicloalquilo-(C_x-C_y)alquileno" se refiere a un heterocicloalquilo unido a un grupo (C_x-C_y)alquileno de cadena recta o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono, por ej.p. ej. (4-metilpiperazin-1-il)metilo, morfolinométilo, pirrolidin-1-ilmetilo.

Un enlace que apunta a una línea ondulada o garabateada, tal como



tal como se utiliza en las fórmulas estructurales del presente documento, representa el enlace que es el punto de unión de la fracción o sustituyente a la estructura del núcleo o columna vertebral.

Al referirse a sustituyentes, un guión ("-") que no se encuentre entre dos letras, palabras o símbolos se entiende que representa el punto de unión de dichos sustituyentes.

- 5 El grupo carbonilo se representa en el presente documento preferentemente como -C(O)- como alternativa a las otras representaciones comunes como -CO-, -(CO)- o -C(=O)-.

10 Cuando se hace referencia al grupo -C(O)NH- o -NHC(O)- de L₁ de Fórmula (I), el guión izquierdo ("-") del grupo es el enlace entre el grupo y el núcleo de indolina, y el guión derecho ("-") del grupo es el enlace entre el grupo y el grupo R₁. Por consiguiente, cuando se hace referencia a -C(O)NH- de L₁ de Fórmula (I), el carbono está unido al núcleo de indolina, y el nitrógeno está unido al grupo R₁. Cuando se hace referencia a -NHC(O)- de L₁ de Fórmula (I), el nitrógeno está unido al núcleo de indolina, y el carbono está unido al grupo R₁.

15 Siempre que estén presentes grupos amino básicos en los compuestos de fórmula (I), pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y disulfonato de naftaleno. Asimismo, en presencia de grupos ácidos, también pueden estar presentes las correspondientes sales de cationes fisiológicos, por ejemplo, incluyendo iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos.

20 El término "concentración inhibitoria semimáxima" (IC₅₀) indica la concentración de un compuesto o molécula particular necesaria para obtener una inhibición del 50% de un proceso biológico in vitro.

El término "K_i" indica la constante de disociación para el complejo enzima-inhibidor, expresada en unidades molares. Es un indicador de la afinidad de unión entre el inhibidor y los receptores DDR1 o DDR2.

25 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que difieren de las estructuras divulgadas en la técnica al menos para un nuevo andamiaje de núcleo común. De hecho, la invención se refiere a compuestos que son derivados de indolina, en los que el nitrógeno de la indolina está unido a un anillo heteroarilo bicíclico Hy a través de un enlazador -CH₂- o -C(O)- representado por la fórmula general (I) como se describe en detalle más adelante, que están dotados de una actividad inhibitoria sobre los receptores DDR1 y DDR2.

30 Como se detalla en la parte experimental a continuación, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son capaces de actuar como antagonistas de ambos receptores DDR1 y DDR2 de forma sustantiva y eficaz. En particular, la Tabla 7 a continuación muestra que para los compuestos de la presente invención, tanto la afinidad por los receptores DDR1 y DDR2 como la actividad inhibitoria contra los receptores DDR1 y DDR2 están por debajo de aproximadamente 80 nM respectivamente en los ensayos de unión (expresado como K_i) y basados en células (expresado como IC₅₀). Esto confirma que los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir las dos isoformas del receptor DDR principalmente implicadas en la fibrosis y en las enfermedades derivadas de la fibrosis. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar, cuando están implicados DDR1 y DDR2.

Guangzhou divulga tetrahidroisoquinolina-7-carboxamidas como inhibidores selectivos de DDR1.

45 Cabe destacar que en los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, la presencia de al menos la fracción de indolina y un espaciador -CH₂- o -C(O)- entre el átomo de nitrógeno de la pirrolidina y el grupo heteroarilo Hy determina inesperada y notablemente afinidades elevadas tanto para los receptores DDR1 como para los receptores DDR2 y una actividad inhibitoria relevante sobre los receptores DDR1 y, además, también sobre los receptores DDR2 en el ensayo celular.

50 Además, como se indica en la parte experimental, ejemplos comparativos, en particular en la Tabla 8, se muestra que a la inversa de los compuestos de los Ejemplos C1 y C2 caracterizados por un enlazador -CH₂-C(O)- entre el anillo de indolina y el grupo Hy, la presencia de un enlazador -CH₂- o un enlazador -C(O)- en esa posición en los compuestos de la presente invención determina inesperada y notablemente un aumento relevante de la actividad inhibitoria tanto sobre los receptores DDR1 como DDR2.

55 En particular, una comparación directa entre el Ejemplo C1 y los Ejemplos 14 y 11 de la presente invención, diferenciándose únicamente por el enlazador entre el grupo indolina y Hy, pone de manifiesto que la presencia en los Ejemplos 14 y 11 de un enlazador -C(O)- y un enlazador -CH₂- respectivamente, determina un aumento inesperado y notable de la actividad tanto sobre los receptores DDR1 como sobre los receptores DDR2. Análogamente, una comparación directa entre el compuesto del Ejemplo C2 y el compuesto del Ejemplo 16 de la presente invención, que difieren únicamente por el enlazador entre el grupo indolina y Hy, pone de manifiesto que la presencia de un enlazador -C(O)- determina un aumento inesperado y notable de la actividad tanto en los receptores DDR1 como en los DDR2.

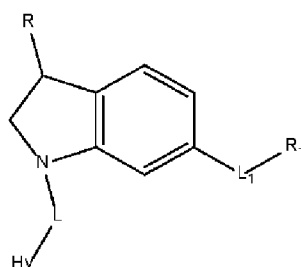
Ventajosamente, los compuestos de la presente invención están dotados de una potencia muy elevada, podrían

administrarse en humanos a una dosis menor respecto a los compuestos del arte previo, reduciendo así los acontecimientos adversos que podrían producirse administrando dosis más elevadas de fármaco.

Además de ser notablemente potentes con respecto a su actividad inhibitoria sobre los receptores DDR1 y DDR2, los compuestos de la presente invención también se caracterizan por ser inhibidores selectivos de los receptores DDR1 y DDR2 en comparación con otras quinasas proteicas humanas, por tener un buen perfil inhalatorio, que permite actuar eficazmente en el compartimento pulmonar, y por tener, al mismo tiempo, una baja estabilidad metabólica, lo que permite minimizar los inconvenientes asociados con la exposición sistémica, tales como problemas de seguridad y tolerabilidad.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son particularmente apreciados por el experto al buscar unos compuestos adecuados y eficaces útiles para el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar idiopática, administrados por la vía inhalatoria y caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que corresponde a una buena actividad sobre el pulmón, una buena retención pulmonar y a una baja estabilidad metabólica, que minimiza la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados.

Así, en un aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en el que

R es H o -(C₁-C₄)alquilo;

L se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;

L₁ se selecciona del grupo formado por -C(O)NH- y -NHC(O)-;

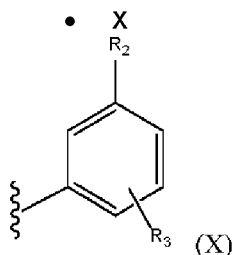
Hy es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre - (C₁-C₄)alquilo, heterocicloalquilo y -(C₁-C₄)alquilen-NRARB, o Hy es un heteroarilo bicíclico semisaturado.

R_A es H o -(C₁-C₄)alquilo;

R_B es H o -(C₁-C₄)alquilo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- **Het**, que es un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de: - (C₁-C₄)alquilo, - (C₁-C₄)haloalquilo, - (C₁-C₄)alquilen-heterocicloalquilo-NRARB, - (C₁-C₄)alquilen-NRARB y arilo, donde dicho arilo es opcionalmente sustituido por uno o más...
- (C₁-C₄)alquilo, y



(X)

donde **R₂** se selecciona del grupo que consiste en -O(C₁-C₄)haloalquilo, átomos de halógeno y -(C₁-C₄)haloalquilo;

R₃ es H o se selecciona del grupo que consiste en -O(C₁-C₄)alquil, -C(O)NH-(C₁-C₄)alquilen-NRARB, -C(O)-heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos -(C₁-C₄)alquil, -O-heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos -(C₁-C₄)alquil, -O(C₁-C₄)alquilen-heterocicloalquilo, -(C₁-C₄)alquilen-NRARB, heteroarilo sustituido opcionalmente por uno o más grupos -(C₁-C₄)alquil, y monocíclico heterocicloalquilo-(C₁-C₄)alquilen-, donde dicho heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de -(C₁-C₄)alquil y -NRARB. y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que **Hy** es un heteroarilo bicíclico en el que el heteroátomo está representado por uno o más átomos de N.

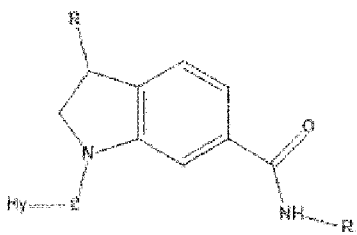
- 5 En otra realización preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en el que **Hy** es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre metilo, (dimetilamino)metilo y morfolinilo, o **Hy** es un heteroarilo semisaturado.

- 10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en el que **Hy** se selecciona del grupo compuesto por (imidazo[1,2-a]piridina-3-il), 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il, benzo[d]tiazol-6-il, 1H-indazol-5-il, 1H-benzo[d]imidazol-5-il, isoquinolina-7-il, imidazo[1,2-a]pirazina-3-il, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 1H-benzo[d]imidazol-5-il, 1H-benzo[d]imidazol-5-il, 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, 3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, pirazolo[1,5-a]pirazina-3-il y pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il.

- 15 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en el que **Het** se selecciona del grupo que consiste en 3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il, 2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 5-(trifluorometil)piridin-3-il, 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, ((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 3-(terc-butil)isoxazol-5-il, 5-(terc-butil)isoxazol-3-il, 5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-il y 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il.

- 25 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en el que **X** se selecciona del grupo que consiste en 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il, 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenilo, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenilo, 3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-5-(trifluorometil)fenilo y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenilo.

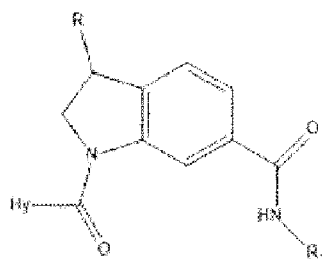
- 35 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que **L** es -C(O)NH- representado por la fórmula (IA).



(IA)

- 40 donde **R**, **L**, **Hy** y **R₁** son como se han definido anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA) en el que **L** es -C(O)-, representado por la fórmula (IA').



(IA')

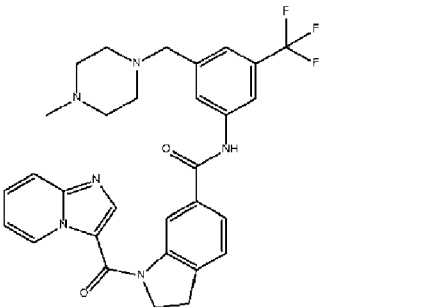
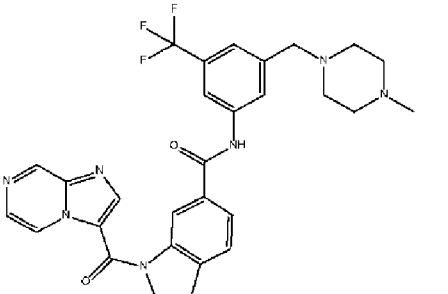
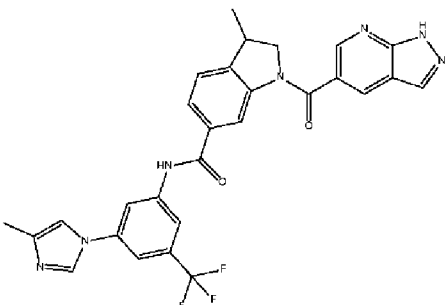
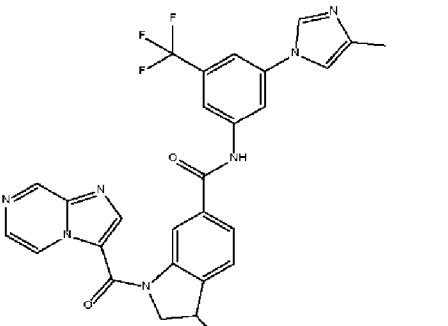
en la que **R**, **Hy** y **R₁** son como se han definido anteriormente.

En una realización aún más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA'), en el que **R₁** se selecciona del grupo que consiste en 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenilo y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilo y **Hy** se selecciona del grupo que consiste en imidazo[1,2-a]piridin-3-il, imidazo[1,2-a]pirazin-3-il y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il.

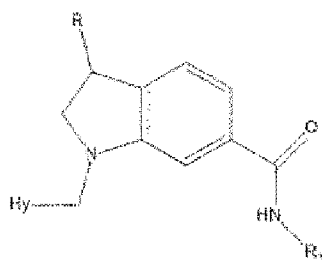
Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IA') enumerados en la Tabla 1 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 1: Lista de compuestos preferidos de fórmula (IA')

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
12		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida
13		1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
14		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida
15		1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida
28		3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)indolina-6-carboxamida
29		1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida

En otra realización preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA) en el que L es -CH₂-, representado por la fórmula (IA'').



(IA'')

en la que **R**, **Hy** y **R₁** son como se han definido anteriormente.

En una realización aún más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA''), en el que **R₁** se selecciona del grupo que consiste en 3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo; 3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il, 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il, 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo, 4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenilo; 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenilo, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenilo, 3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenilo, 3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-5-(trifluorometil)fenilo, 2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 5-(trifluorometil)piridin-3-il, 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 3-(terc-butil)isoxazol-5-il, 5-(terc-butil)isoxazol-3-il, 5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-il y 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenilo, y **Hy** se selecciona del grupo compuesto por imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-indazol-5-il, 1H-benzo[d]imidazol-5-il, isoquinolin-7-il, imidazo[1,2-a]pirazin-3-il, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il, 3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il y 1H-benzo[d]imidazol-5-il.

Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IA'') enumerados en la Tabla 2 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 2: Lista de compuestos preferidos de fórmula (IA'')

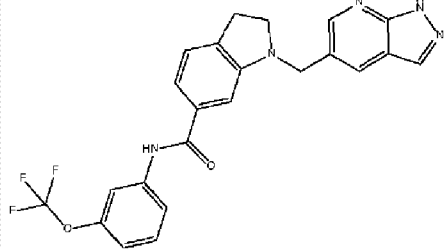
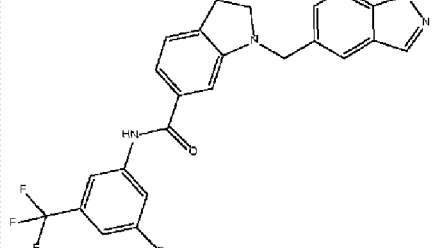
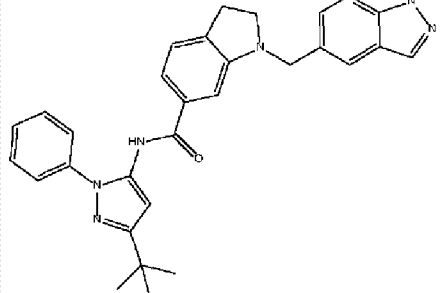
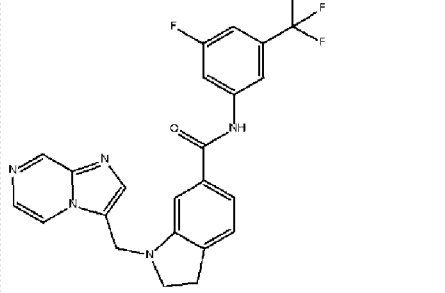
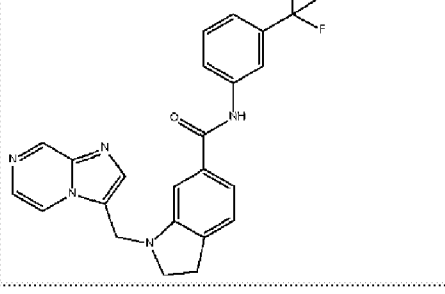
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
1		1-((3-((4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
2		1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

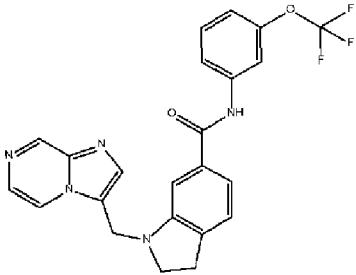
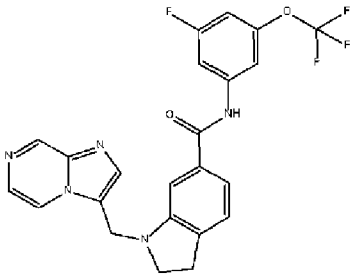
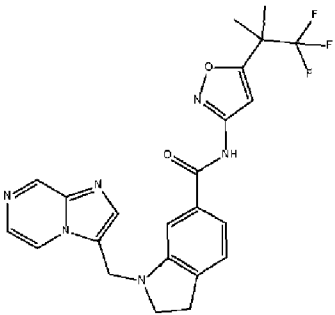
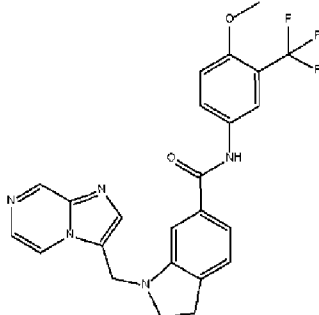
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
3		1-((1-metil-1H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
4		1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
5		1-(isoquinolin-7-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
6		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
7		N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida

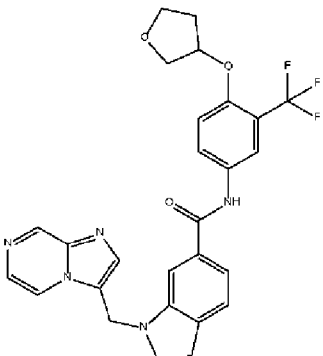
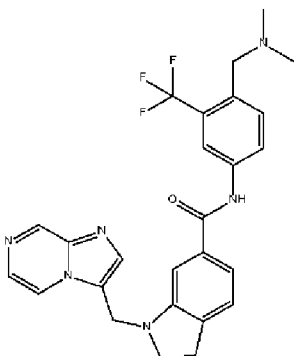
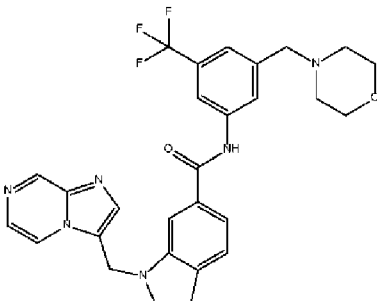
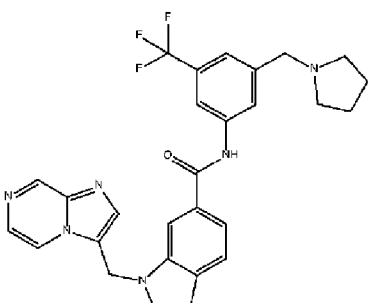
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
8		1-((1H-indazol-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
9		1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
10		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
11		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
24		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
25		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
26 racemato		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
27 enantiómero único		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
30 racemato		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

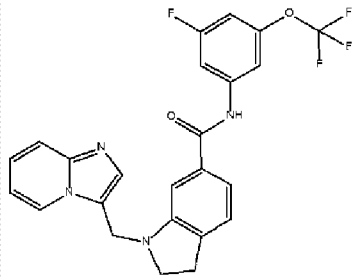
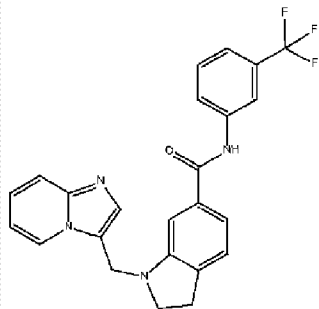
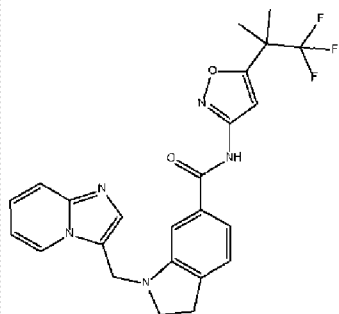
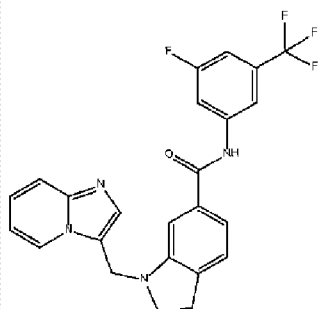
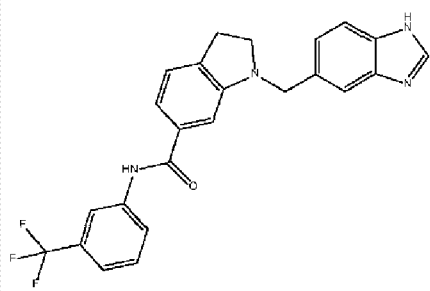
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
31		1-((1H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)methyl)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
32		1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)methyl)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
33		1-((1H-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)methyl)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
34 enantiómero único		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)methyl)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
36		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)methyl)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
37		1-((1H-pirazo[3,4-b]piridin-5-yl)methyl)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida
39		1-((1H-pirazo[3,4-b]piridin-5-yl)methyl)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
40		1-((1H-pirazo[3,4-b]piridin-5-yl)methyl)-N-(3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)indolina-6-carboxamida
41		N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
42		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
43		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)indolina-6-carboxamida
44		N-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)indolina-6-carboxamida
45		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida
46		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

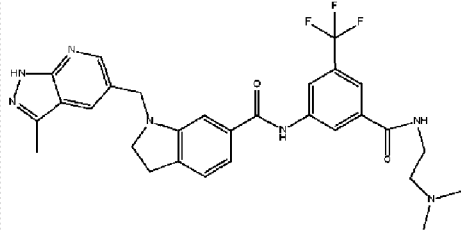
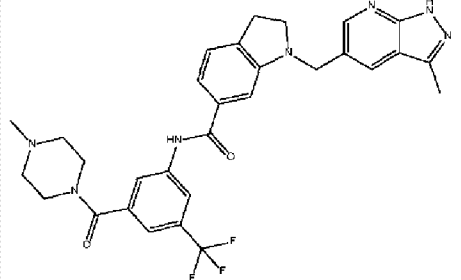
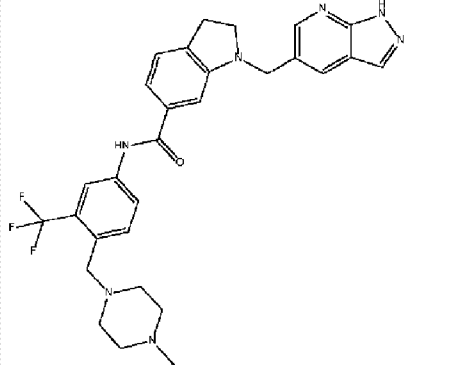
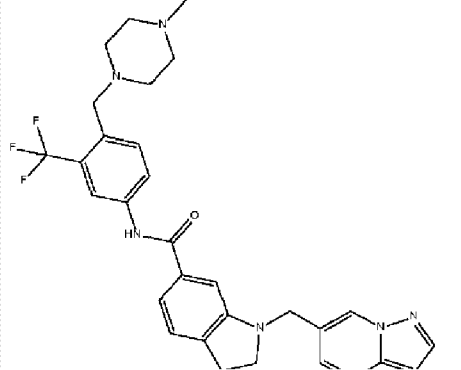
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
47		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)indolina-6-carboxamida
48		N-(4-((dimetilamino)methyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
49		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
50		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmethyl)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
51		N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
52		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
53		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
54		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
55		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida

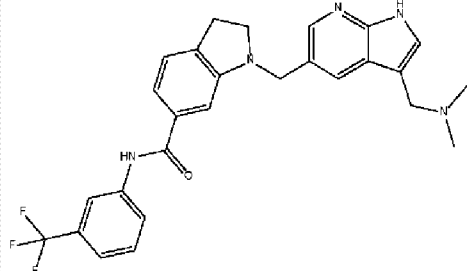
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
56		N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
57		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
58		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida
59		N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
60		1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
61		1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida
62		1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
63		1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
64		3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3 -ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
65		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
66		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
68		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
69		N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida
70		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
72		(R)-N-(3-((dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida

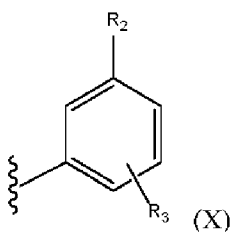
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
73		N-(3-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida
74		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
75		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
76		N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
77		1-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3 -b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1 - yl)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
85		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida
86		N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
89		N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-((3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida

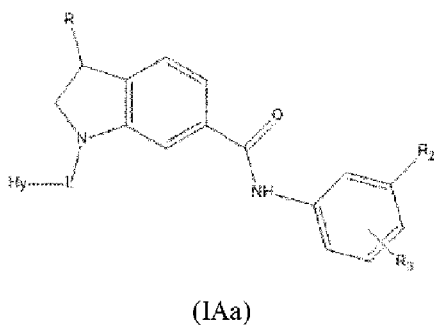
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
90		1-((3-((dimetilamino)metil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IA) en el que R_1 es el grupo X

5



representado por la fórmula (IAa)

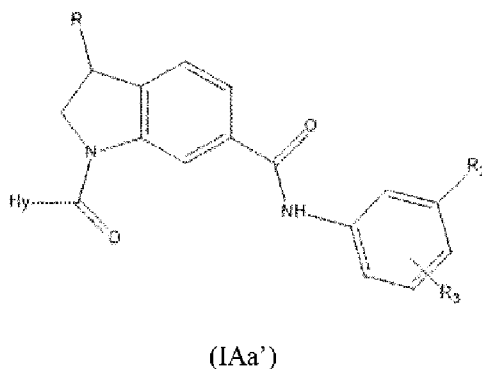


10

en la que R , L , Hy , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IAa) en el que L es $-C(O)-$, representado por la fórmula (IAa').

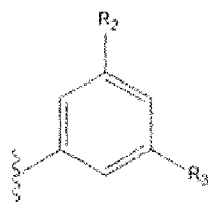
15



en la que R , Hy , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente.

20

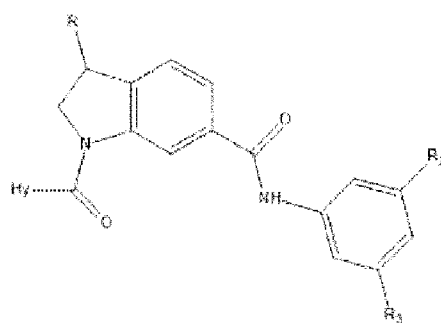
En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que L es $-C(O)-$, Li es $-C(O)NH-$, R_1 es X'



(X')

representado por la fórmula (IAa'S)

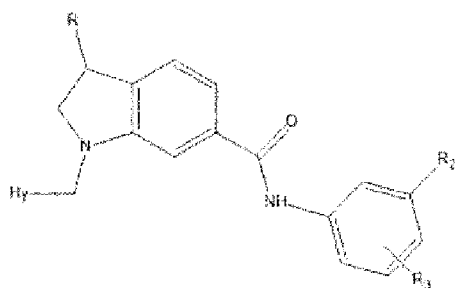
5



(IAa'S)

en la que R, Hy, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente.

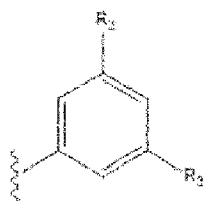
10 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IAa) en la que L es -CH₂-, representado por la fórmula (IAa'').



(IAa'')

15 en la que R, Hy, Ri, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente.

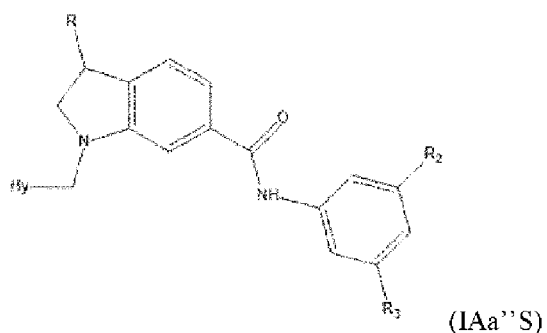
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que L es -CH₂-, Li es-C(O)NH-, R₁ es X'



(X')

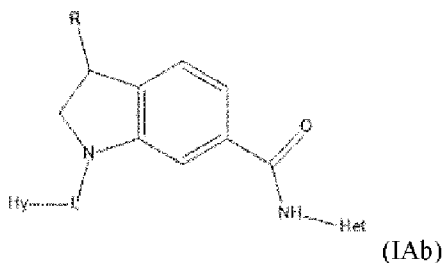
representado por la fórmula (IAa "S)

20



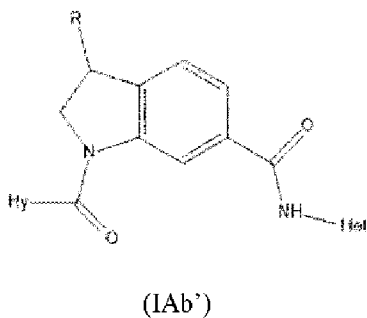
en la que **R**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que **L₁** es -C(O)NH-, **R₁** es **Het**, representado por la fórmula (IAb).



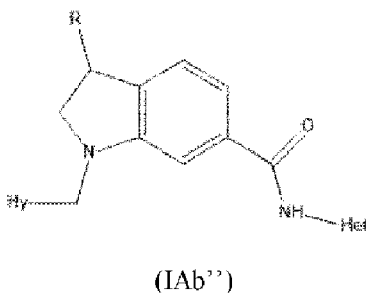
en la que **R**, **L**, **Hy** y **Het** son como se han definido anteriormente.

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IAb) en el que **L** es -C(O)-, representado por la fórmula (IAb').



en la que **R**, **Hy** y **Het** son como se han definido anteriormente.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IAb) en el que **L** es -CH₂-, representado por la fórmula (IAb'').



en la que **R**, **Hy** y **Het** son como se han definido anteriormente.

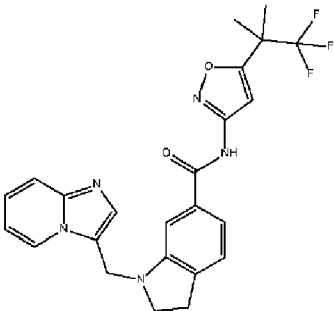
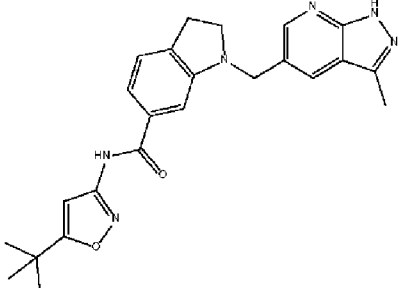
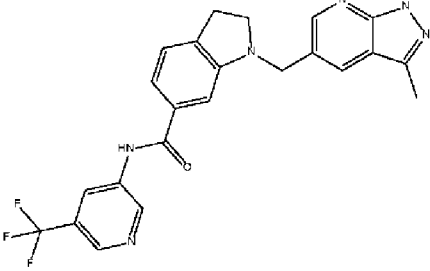
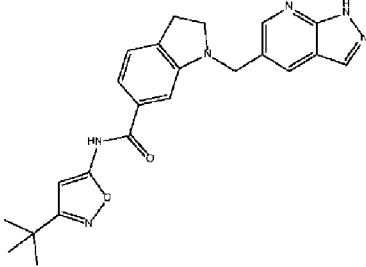
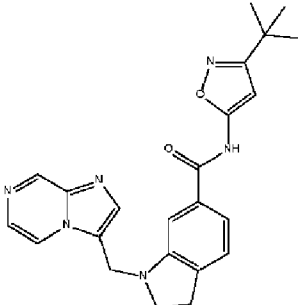
En una realización aún más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IAb"), en el que **Het** se selecciona del grupo que consiste en 3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il, 2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 5-(trifluorometil)piridin-3-il, 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il, 3-(terc-butil)isoxazol-5-il, 5-(terc-butil)isoxazol-3-il, 5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-il y 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il).

En otra realización preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IAb"), en el que **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il, e imidazo[1,2-a]pirazin-3-il.

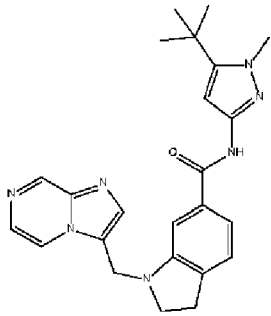
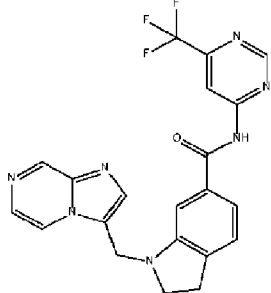
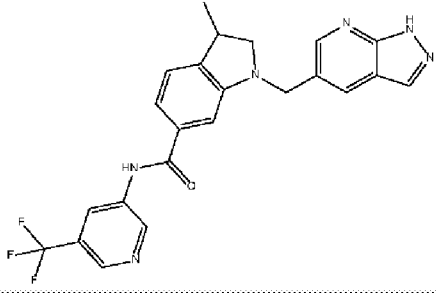
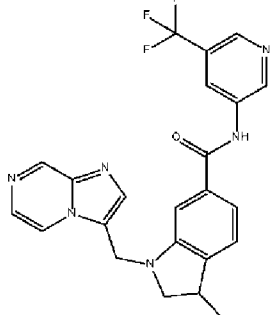
Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IAb") enumerados en la Tabla 3 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 3: Lista de compuestos de fórmula (IAb")

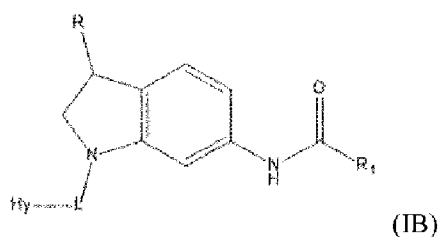
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
36		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida
40		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)indolina-6-carboxamida
45		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
58		1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ylmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida
67		N-(5-(terc-butil)isoxazol-3-yl)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida
71		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)indolina-6-carboxamida
78		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)indolina-6-carboxamida
79		N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
80		N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida
81		1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(2-((4-metilpiperazin-1 - yl)metil)-6-(trifluorometil)piridin -4-il)indolina-6-carboxamida
82		N-(2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin -4-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida
83		1-((3-(((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin -3-il)indolina-6-carboxamida
84		(R)-N-(2-((3-(dimetilamino)pirroli din-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin -4-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
87		N-(5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida
88		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(6-(trifluorometil)pirimi din-4-il)indolina-6-carboxamida
91		1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin -3-il)indolina-6-carboxamida
92		1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-3-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin -3-il)indolina-6-carboxamida

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que L_1 es -NHC(O)-, representado por la fórmula (IB).



en la que **R**, **L**, **Hy** y **R₁** son como se han definido anteriormente.

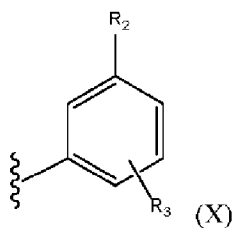
Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IB) enumerados en la Tabla 4 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 4: Lista de compuestos de fórmula (IB)

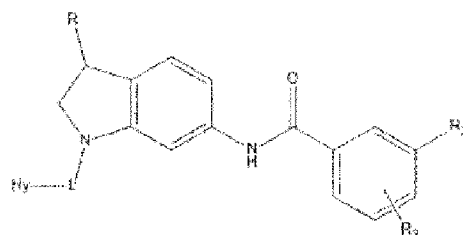
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
16		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida
17		N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida
18		N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida
19		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
20		N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
21		N-(1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
22		N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
23		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
35		N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(trifluorometil)benzamida
38		N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que L_1 es $-NHC(O)-$, R_1 es el grupo X



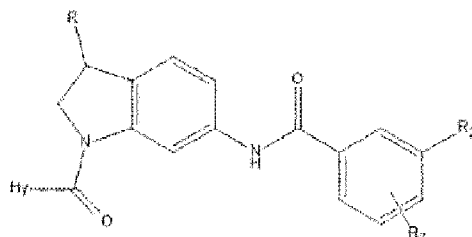
representado por la fórmula (IBa)



(IBa)

en la que **R**, **L**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

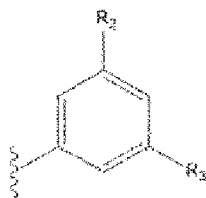
- 10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IBa) en el que **L** es -C(O)-, representado por la fórmula (IBa').



(IBa')

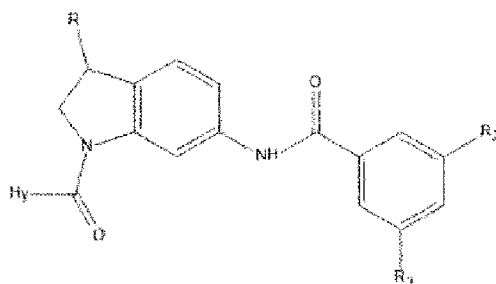
- 15 en la que **R**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que **L** es -NHC(O)-, **L** es -C(O)-, **R₁** es X'



(X')

representado por la fórmula (IBa' S)



(IBa'S)

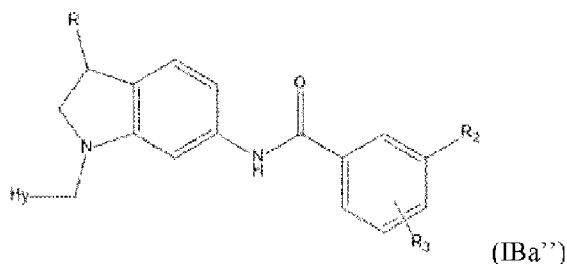
en la que **R**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

- 5 En una realización aún más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IBa'S), en el que **R₂** es trifluorometilo; **R₃** es 4-metil-1H-imidazol-1-il y (4-metilpiperazin-1-il)metil; y **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, imidazo[1,2-a]piridin-3-il y 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il).
- 10 Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IBa'S) enumerados en la Tabla 5 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 5: Lista de compuestos de fórmula (IBa'S)

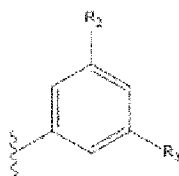
Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
19		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
20		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
21		N-(1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
16		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida

En otra realización particularmente preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IBa) en el que **L** es -CH₂-, representado por la fórmula (IBa'').



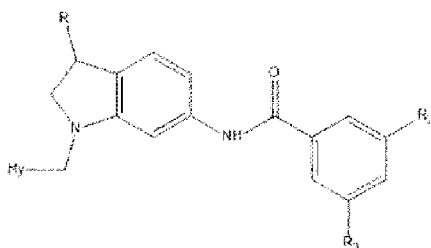
en la que **R**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) en el que **L₁** es -NHC(O)-, **L** es -CH₂-, **R₁** es X'



(X')

representado por la fórmula (IBa "S)



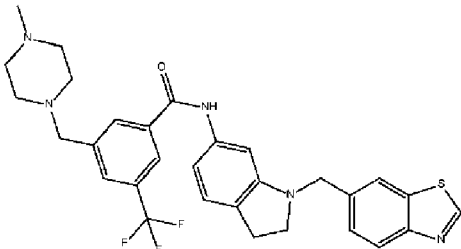
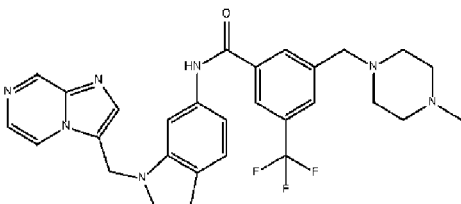
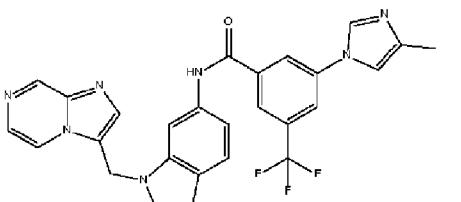
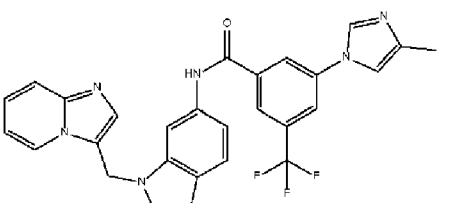
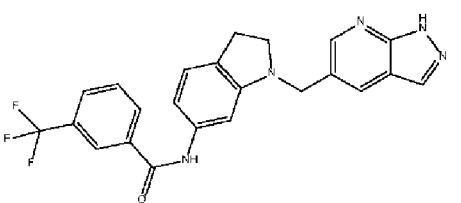
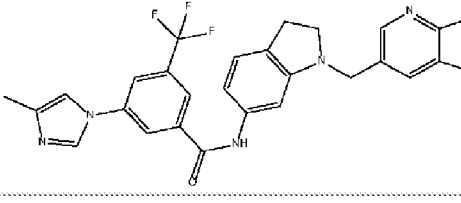
(IBa''S)

en la que **R**, **Hy**, **R₂** y **R₃** son como se han definido anteriormente.

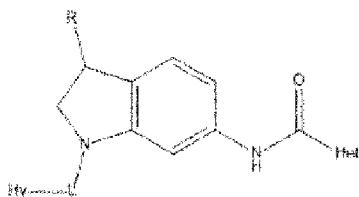
En una realización aún más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IBa "S), en el que **R₂** es trifluorometilo; **R₃** es H o se selecciona del grupo que consiste en 4-metil-1H-imidazol-1-il y 4-(metilpiperazin-1-il)metilo; y **Hy** se selecciona del grupo que consiste en imidazo[1,2-a]piridin-3-il; benzo[d]tiazol-6-il, imidazo[1,2-a]pirazin-3-il y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il.

Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (IBa" S) enumerados en la Tabla 6 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 7

Tabla 6: Lista de compuestos de fórmula (IBa "S)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico
17		N-(1-(benzo[d]thiazol-6-ylmethyl)indolin-6-yl)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida
18		N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3 -ilmetil)indolin-6-il)-3 - ((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida
22		N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
23		N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3 -ilmetil)indolin-6-il)-3 - (4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
35		N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(trifluorometil)benzamida
38		N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

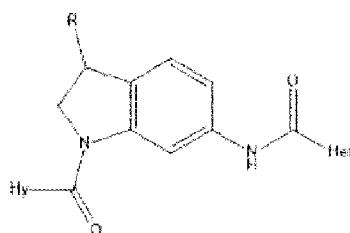
En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), en la que L1 es -NHC(O), R₁ es **Het**, representado por la fórmula (IBb)



(IBb)

en la que R, L, Hy y Het se definen como se indicó anteriormente.

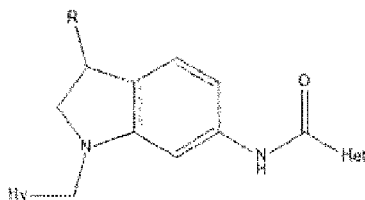
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IBb) en el que L es -C(O)-, representado por la fórmula (IBb').



(IBb')

en la que R, Hy y Het son como se han definido anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (IBb) en el que L es -CH₂-, representado por la fórmula (IBb'').



(IBb'')

en la que R, Hy y Het son como se han definido anteriormente.

Se entiende claramente que cualquier compuesto de la presente invención puede estar englobado por más de una fórmula general. Por ejemplo, y sin limitarse a ello, un compuesto puede estar comprendido tanto en la fórmula (IA'') como en la fórmula (IAb''), ya que tienen tanto L siendo CH₂ como L₁ siendo -C(O)NH-.

Los compuestos de la invención, incluyendo todos los compuestos aquí enumerados anteriormente, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Aunque una realización particular de la presente invención puede mostrarse o describirse en el presente documento, los expertos en la técnica reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden obtenerse utilizando los métodos descritos en el presente documento o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos particulares o del disolvente utilizado, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

En algunos casos, podrían emplearse grupos protectores (PG) generalmente conocidos cuando sea necesario para enmascarar o proteger moléculas sensibles o reactivas, de acuerdo con los principios generales de la química (Protective group in organic syntheses, 3ª ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

Sorprendentemente, se ha detectado que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención inhiben eficazmente

tanto el receptor DDR1 como el DDR2. Ventajosamente, la inhibición de los receptores DDR1 y DDR2 puede dar lugar a un tratamiento eficaz de las enfermedades o afecciones en las que están implicados los receptores DDR.

En este sentido, se ha detectado o ahora que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen una potencia farmacológica inhibitoria expresada como constante de inhibición K_i sobre DDR1 y DDR2 inferior a 80 nM, como se muestra en la presente parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen un K_i sobre DDR1 y DDR2 inferior a 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen un K_i sobre DDR1 y DDR2 inferior a 25 nM.

Además, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen tanto la afinidad por cualquiera de los receptores DDR1 y DDR2 como la actividad inhibitoria contra cualquiera de los receptores DDR1 y DDR2 por debajo de aproximadamente 80 nM respectivamente en los ensayos de unión (expresados como K_i) y basados en células (expresados como IC50), como se muestra en la presente parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen un K_i y/o un IC50 sobre los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen un K_i y/o un IC50 sobre los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 25 nM.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones divulgadas anteriormente para su uso como medicamento.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la desregulación de DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la desregulación de DDR.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con el mecanismo del receptor DDR. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) útil para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis y/o enfermedades, trastornos o condiciones que implican fibrosis.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrótico", tal como se usan en el presente documento, se refieren a afecciones que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen pero no se limitan a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, sistema musculoesquelético y tracto digestivo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente son útiles para el tratamiento y/o prevención de fibrosis tales como fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis ocular, fibrosis cardíaca, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente son para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En un aspecto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos asociados con mecanismos receptores DDR, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de receptores DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de receptores DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de trastorno o afección asociado con la desregulación de los receptores DDR 1 y 2, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación de los receptores 1 y 2 de DDR.

Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacológicamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves y que, sin embargo, puede ser determinada de manera rutinaria por un experto en la materia.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administra un número de dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Las dosis diarias típicas pueden variar en función de la vía de administración elegida.

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de sus realizaciones en mezcla con al menos uno o más portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

20 La administración de los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas puede realizarse según las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, esternal y por infusión) y por inhalación.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral o por inhalación.

25 En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) es una forma de dosificación oral sólida tal como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, pastillas y polvos a granel.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) es un comprimido.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o combinados con diversos portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluyendo agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares.

35 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) es una forma de dosificación oral líquida tal como soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas farmacéuticas líquidas también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos, como agua, y excipientes adecuados conocidos, como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención.

40 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) es una preparación inhalable tal como polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelente o formulaciones inhalables sin propelente.

45 Para la administración como polvo seco, pueden utilizarse inhaladores monodosis o multidosis conocidos en la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede envasarse en cápsulas de gelatina, plástico u otros materiales, cartuchos o blísteres, o en un depósito.

50 A los compuestos en polvo de la invención puede añadirse un diluyente o portador químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención bien en solución o en forma dispersa. Las formulaciones con propelente también pueden contener otros ingredientes como co-solventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

55 Las formulaciones inhalables sin propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse mediante nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos en la técnica anterior o mediante nebulizadores de niebla suave.

60 Los compuestos de la invención pueden administrarse como agente activo único o en combinación con otros principios activos farmacéuticos.

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores incluyendo entre otros la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración y similares.

65 La invención también se dirige a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de Fórmula (I) según la invención, en forma de un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple o un inhalador de dosis medida.

5 Todos los grupos preferidos o realizaciones descritos anteriormente para compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

10 Los compuestos de la invención, incluyendo todos los compuestos aquí enumerados anteriormente, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Aunque una realización particular de la presente invención puede mostrarse o describirse en el presente documento, los expertos en la técnica reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden obtenerse utilizando los métodos descritos en el presente documento o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos particulares o del disolvente utilizado, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

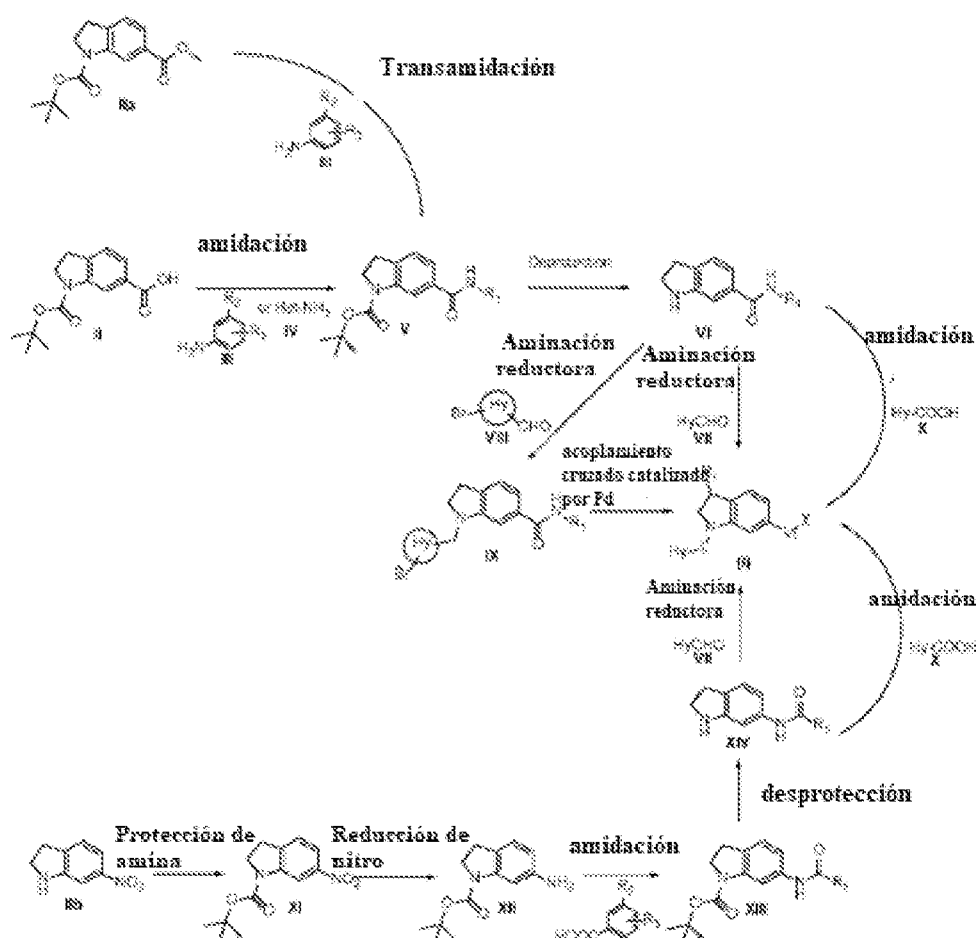
20 Así, los procesos descritos a continuación y divulgados en los esquemas siguientes no deben considerarse como limitativos del alcance de los métodos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo todos los compuestos o al menos uno de los aquí enumerados, pueden prepararse generalmente según el procedimiento descrito en detalle en los Esquemas mostrados a continuación, usando métodos generalmente conocidos.

25 En una primera realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) en los que R₁, L, L₁, Hy y X son como se han definido anteriormente pueden prepararse como se describe en el Esquema 1.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 1 como se describe a continuación proporcionando al menos una ruta sintética no limitante para la preparación de todos los ejemplos.

Esquema I



Según el Esquema 1, el intermedio V puede prepararse siguiendo una síntesis en una etapa a partir del intermedio II, en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento de amidas. Por ejemplo, el intermedio II puede hacerse reaccionar con la amina apropiada III o IV en presencia de un agente, como T3P o HATU, que activa el ácido carboxílico asociado para la posterior reacción con aminas; con una base orgánica, como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado, como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente en torno a RT durante un tiempo que oscila entre unas horas y toda la noche. Alternativamente, el intermedio V puede obtenerse haciendo reaccionar el intermedio II en presencia de TCFH y 1-metilimidazol para dar el intermedio de acilimidazolinio activado transitoriamente que puede hacerse reaccionar con la amina apropiada III o IV en un disolvente adecuado, tal como DMF, a RT.

En un enfoque diferente, puede llevarse a cabo una transamidación directa entre el intermedio IIa y la amina apropiada III para obtener el intermedio V, usando por ejemplo butilitio como base, en un disolvente orgánico adecuado como THF o Dioxano y a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y -78 °C durante unas pocas horas.

El intermedio V puede convertirse en intermedio VI por desprotección de la amina protegida con BOC en condiciones ácidas tales como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a, DCM a temperatura ambiente durante unas pocas horas y posteriormente el intermedio VI puede transformarse en Compuestos de fórmula (I) con el aldehído VII adecuado aplicando condiciones de aminación reductora con un agente reductor adecuado, tal como $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ o NaCNBH_3 , en un disolvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente de coordinación, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, si es necesario, con un agente deshidratante adecuado, tal como Mg_2SO_4 , si es necesario, a temperatura ambiente.

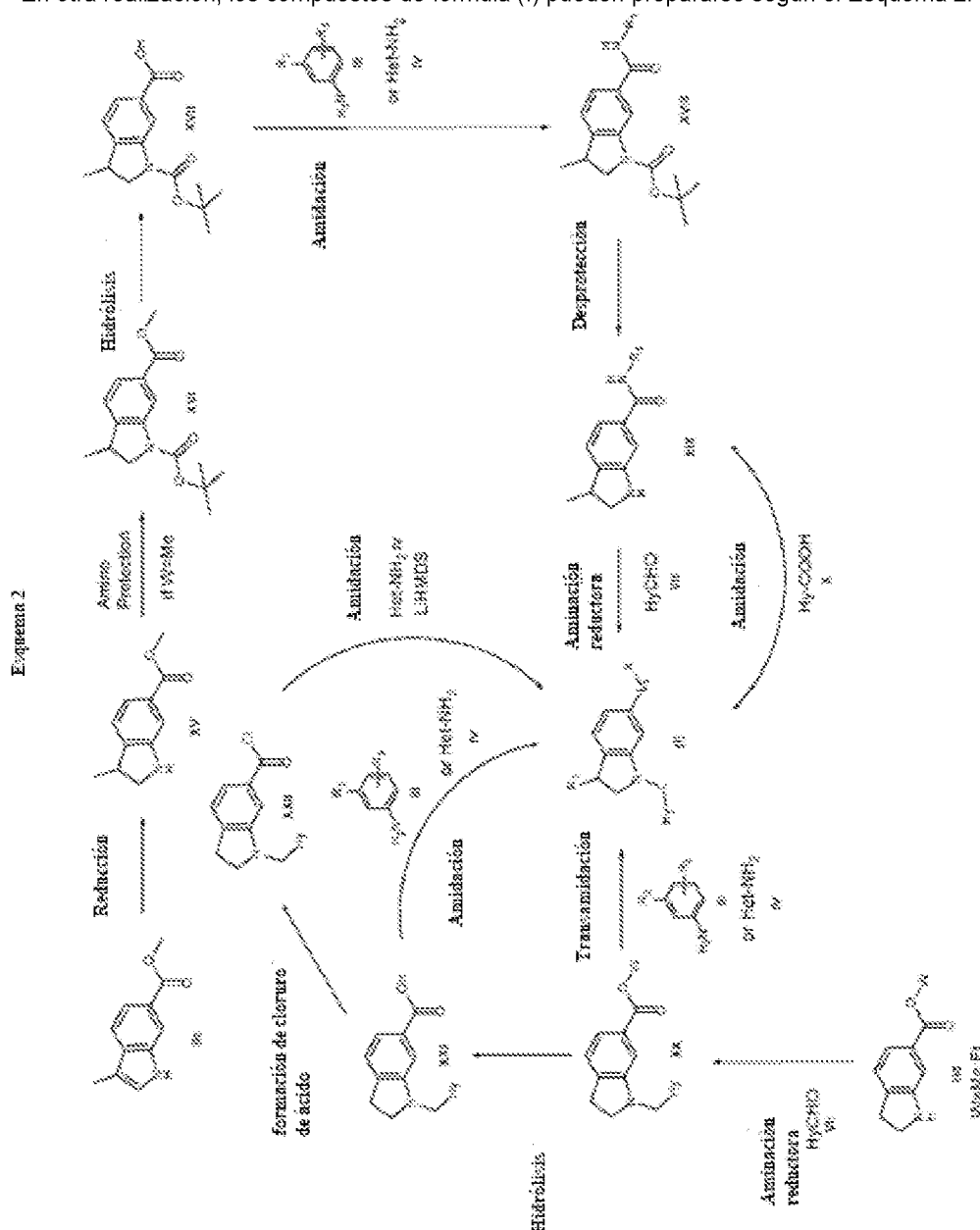
Diferentemente, los Compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del intermedio VI mediante condiciones de amidación con el ácido carboxílico X apropiado en presencia de un agente que activa el ácido carboxílico asociado, tal como TBTU o HATU o T3P, en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de la temperatura ambiente.

En un enfoque diferente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir del intermedio VI aplicando condiciones de aminación reductora como se ha descrito anteriormente con el bromoaldehído adecuado VIII, para dar

el intermedio IX seguido de una condición de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con la amina adecuada usando un catalizador de paladio adecuado, tal como RuPhos Pd G3, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, y una base adecuada, tal como LiHMDS, a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 °C.

- 5 El intermedio XII puede prepararse a partir del intermedio IIb protegiendo la amina usando un agente protector adecuado, tal como, pero no limitado a, anhídrido de Boc, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF, y una base adecuada, tal como DIPEA o TEA, con un promotor adecuado, tal como DMAP, a temperatura ambiente, seguido de la reducción del grupo nitro utilizando una fuente de hidrógeno adecuada, tal como H₂, con un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en el disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, a temperatura ambiente. El
- 10 intermedio XII puede someterse a amidación aplicando las condiciones de amidación adecuadas descritas anteriormente, con el ácido carboxílico apropiado, seguido de desprotección Boc realizada como se ha descrito anteriormente para dar el intermedio XIV, que puede hacerse reaccionar con el aldehído VII apropiado en condiciones de aminación reductora como se ha descrito anteriormente para dar Compuestos de fórmula (I).
- 15 De manera diferente, el intermedio XIV puede someterse a amidación con el ácido carboxílico X apropiado usando las condiciones descritas anteriormente para obtener Compuestos de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 2.



Según el Esquema 2, el intermedio XV puede prepararse a partir del intermedio IIc aplicando condiciones de reducción usando una fuente de hidrógeno adecuada, por ejemplo trietilsilano, en condiciones ácidas, tales como ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y a temperatura generalmente alrededor de 0°C durante un tiempo que varía desde unas pocas horas hasta toda la noche. Puede realizarse una protección de la amina sobre el intermedio XV para dar el intermedio XVI en presencia de un grupo protector adecuado, tal como el anhídrido BOC, con una base orgánica adecuada, tal como DIPEA o TEA, con un agente activador adecuado, tal como DMAP, en un disolvente orgánico adecuado, tal como DCM, y a temperatura generalmente alrededor de RT durante un tiempo que oscila entre unas horas y toda la noche.

La hidrólisis del éster XVI puede realizarse en condiciones básicas, tales como hidróxido de litio, en un disolvente orgánico adecuado, tal como MeOH y a temperatura generalmente alrededor de la temperatura ambiente. El intermedio XVIII puede prepararse en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento amida a partir del intermedio XVI. Por ejemplo, el intermedio XVII puede hacerse reaccionar con la amina apropiada III o IV en presencia de un agente que active el ácido carboxílico asociado para la posterior reacción con aminas tales como T3P o HATU, con una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a temperatura generalmente alrededor de RT durante un tiempo que oscila entre unas pocas horas y toda la noche.

El intermedio XVIII puede convertirse en el intermedio XIX por desprotección de la amina protegida con BOC en condiciones ácidas adecuadas, tales como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a, DCM a temperatura ambiente durante unas pocas horas.

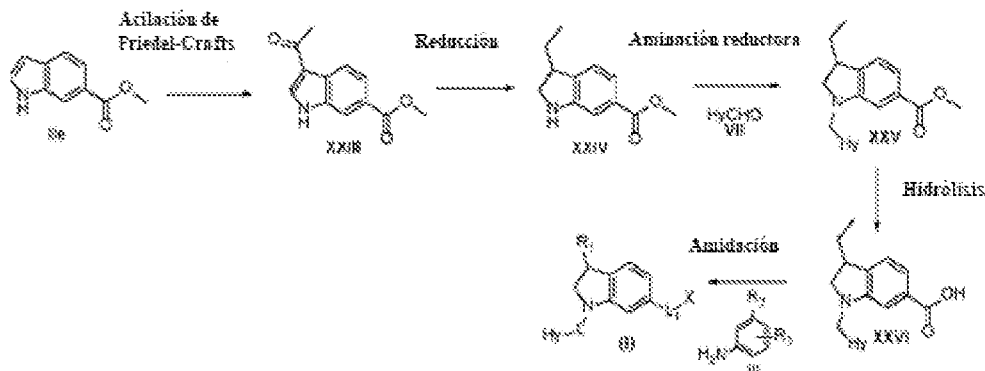
Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse bajo condiciones adecuadas de acoplamiento de amidas, como se describió anteriormente, a partir del intermedio XIX con el ácido carboxílico X correspondiente. Alternativamente, el intermedio XIX puede convertirse en compuestos de fórmula (I) mediante el aldehído VII apropiado, aplicando condiciones de aminación reductora con un agente reductor adecuado, como Na(OAc)₃BH o NaCNBH₃, en un disolvente apropiado, como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, como ácido acético, y un agente coordinante, como tetrahidroisopropóxido de titanio, si es necesario, con un agente deshidratante adecuado, como Mg₂SO₄, si se requiere, a temperatura ambiente.

En un enfoque diferente, el intermedio XXI puede prepararse a partir del intermedio IId realizando una aminación reductora con el aldehído VII adecuado usando las condiciones descritas anteriormente, seguida de hidrólisis del éster, realizada usando la base inorgánica acuosa adecuada, tal como LiOH o NaOH, en un disolvente adecuado tal como MeOH o EtOH, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir del intermedio XX aplicando condiciones de transamidación con la amina adecuada III o IV, utilizando una base adecuada, tal como butilitio o LDA, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o Dioxano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y -78 °C durante unas pocas horas. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir del intermedio XXI, en condiciones adecuadas de reacción de acoplamiento amida con la amina III o IV apropiada en presencia de un agente que active el ácido carboxílico asociado para la reacción posterior con aminas tales como T3P o HATU, con una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a temperatura generalmente alrededor de RT durante un tiempo que oscila entre unas pocas horas y toda la noche. En un enfoque diferente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir del intermedio XXI aplicando condiciones de formación de cloruro de acilo utilizando el agente clorante apropiado, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en el disolvente apropiado, tal como DCM, a una temperatura que oscile, por ejemplo, entre 0°C y temperatura ambiente, seguido de la amidación realizada, por ejemplo, tratando la amina IV con LiHMDS en el disolvente apropiado, tal como THF, a la temperatura apropiada, tal como -78°C.

En otra realización, los compuestos de fórmula I pueden prepararse según el Esquema 3.

Esquema 3



Según el Esquema 3, el intermediario XXIII puede prepararse a partir del intermediario I aplicando condiciones de acilación de Friedel-Crafts con el cloruro de acilo adecuado, tal como cloruro de acetilo, usando el ácido de Lewis adecuado, tal AlCl_3 , en el disolvente adecuado, tal como DCM. La reducción del intermediario XXIII puede realizarse para obtener el intermediario XXIV, utilizando una fuente de hidrógeno adecuada, por ejemplo trietilsilano, en condiciones ácidas, tales como ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y a temperatura generalmente alrededor de 0°C durante un tiempo que oscila entre unas pocas horas y toda la noche. El intermediario XXIV puede convertirse en el intermediario XXV con el aldehído VII adecuado aplicando condiciones de aminación reductora con un agente reductor adecuado, tal como $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ o NaCNBH_3 , en un disolvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente de coordinación, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, si es necesario, con un agente deshidratante adecuado, tal como Mg_2SO_4 , si es necesario, a temperatura ambiente. La hidrólisis del éster XXV puede realizarse en condiciones básicas, como hidróxido de litio, en un disolvente orgánico adecuado, como MeOH y a temperatura generalmente en torno a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse partiendo del intermediario XXVI en presencia de un reactivo clorante adecuado, como POCl_3 o cloruro de tionilo en un disolvente como piridina o DCM, a 5°C o temperatura ambiente, para obtener el correspondiente cloruro de acilo que se trata directamente con la amina III adecuada en un disolvente adecuado como DCM a temperatura ambiente.

Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Preparaciones de productos intermedios y ejemplos

Los nombres químicos de los compuestos se generaron con Structure To Name Place IUPAC Name mediante PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21.

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

En los procedimientos que siguen, algunos de los materiales de partida se identifican mediante un número de "Intermedio" o "Ejemplo" con indicaciones sobre el número de paso. Esto se facilita únicamente como ayuda para el químico experto.

Un procedimiento "similar" o "análogo" significa que dicho procedimiento puede implicar variaciones menores, por ejemplo temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de trabajo o condiciones de purificación cromatográfica.

Abreviatura - significado

t_R = tiempo de retención; Boc = terc-butoxicarbonilo; $(\text{BOC})_2\text{O}$ = anhídrido de Boc, Di-*tert*-dicarbonato de butil; TEA = trietilamina; HATU = (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio hexafluorofosfato; TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; EtOAc = acetato de etilo; ee = exceso enantiomérico; RT o rt = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; SOCl_2 = cloruro de tionilo; DCM = diclorometano; MeOH = alcohol metílico; LCMS = cromatografía líquida/espectrometría de masas; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; PrepHPLC = cromatografía

líquida preparativa de alto rendimiento; Int. = intermedio; TLC = cromatografía en capa fina; d-DMSO = dimetilsulfóxido deuterado. NMR = resonancia magnética nuclear; DIPEA = N,N-Diisopropiletilamina; UPLC = cromatografía líquida de ultra alta resolución; tBu XPhos = 2-Di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; PdCl₂(dppf) = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II); STAB = triacetoxiborohidruro sódico; Pd(OAc)₂ = acetato de paladio(II); AcOH = ácido acético; Py = piridina; T3P = anhídrido del ácido propanofosfónico; NaBH₃CN = cianoborohidruro sódico; Na₂SO₄ = sulfato sódico; pTLC = cromatografía en capa fina preparativa; FCC = cromatografía en columna flash; nBuLi = nButilio; ACN = acetonitrilo; NaHCO₃ = 15 % o solución saturada (sat. aq. sol.) de bicarbonato sódico; RuPhos Pd G3: (2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio(II), generación 3 SCX = intercambio catiónico fuerte; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; SM = material de partida; eq. = equivalentes.

Xphos Pd G2 = (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio(II), generación 2; Xphos Pd G3 = (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio(II), generación 3.

Detalles experimentales generales y métodos

Caracterización por NMR:

¹H Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Varian MR-400 que funcionaba a 400 MHz (frecuencia de protones), equipado con: una bobina de gradiente Z autoprottegida de 5 mm 1H/nX cabezal de sonda de banda ancha para detección inversa, unidad de canal de bloqueo digital de deuterio, unidad de detección digital en cuadratura con desplazamiento de frecuencia de offset de transmisor, alternativamente se registraron espectros de ¹H NMR en Bruker Avance III HD 400 MHz o Bruker Fourier 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan como valores δ en ppm en relación con el tetrametil silano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores J) se expresan en hercios (Hz) y las multiplicidades se indican con la siguiente abreviatura (s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, m=multiplete, br=amplio, nd=no determinado).

En algunos casos, las señales NH del enlace amida o del enlace amina (protones intercambiables) no son visibles. En unos pocos casos, las señales de CH₂ del anillo de indolina podían quedar ocultas bajo la señal de agua o bajo la señal de DMSO. En algunos casos, las señales de CH₂ de los anillos de pirrolidina o 1-metilpiperazina podían quedar ocultas bajo la señal de agua o DMSO. En pocos casos, las señales de los grupos CH₃ podían quedar ocultas bajo la señal del agua o del DMSO.

Métodos analíticos LC/UV/MS

Se estima que los tiempos de retención LC/MS se ven afectados por un error experimental de ± 0,5 min.

Método 1: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 80% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 2: Columna Acquity UPLC HSS C18, 100 x 2,1 mm, 1,8 µm (cartucho de guarda Plus), mantenida a 40°C. Fase móvil: MeCN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico) del 5% al 95% en 5,6 min. Caudal: 0,4 ml/min. Longitud de onda: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, cuadrupolo único UPLC-MS

Método 3: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 95% a 20% en 4,75 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 4: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 90% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 5: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 70% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 6: Columna Acquity CSH C18 50mm x 2,1mm 1,7µm, mantenida a 40°C; Fase móvil: Eluyente B (MeCN/agua 95:5 +0,05% HCOOH) en eluyente A (agua/MeCN 95:5 +0,05% HCOOH) del 1% al 99,9% en 1,5 min. Caudal: 1 ml/min. Longitud de onda: 210-400 nm DAD. UPLC + Waters PDA + Waters QDA.

Método 7: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 80% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 8: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (sin ácido fórmico) en MeCN (sin ácido fórmico), de 60% a 5% en 3,90 min; Caudal: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 9: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 60% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-350 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ EC.

Método 10: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 70% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-350 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ EC.

Método 11: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 80% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 12: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 75% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus

Método 13: Columna ACQUITY UPLC BEH C8, 42,1x150 mm, 1,7 µm mantenida a 55 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 80% a 10% en 7,00 min; Velocidad de flujo: 0,5 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 14: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 50% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-350 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific ISQ EC - Espectrómetro de masas

Método 15: Columna Gemini-NX C18, 4,6x150 mm, 3 µm mantenida a 35 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), del 80% al 5% en 8,50 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Plus.

Método 16: Columna Kinetex® XB-C18, 4,6x50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en MeCN (0,1% de ácido fórmico), de 60% a 5% en 3,90 min; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; longitud de onda: 190-340 nm DAD. Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Espectrómetro de masas Thermo Scientific ISQ EC.

Método 20 : Acquity UPLC BEH C18, 100x2,1 mm, 1,7 µm mantenido a 40 °C. Fase móvil: MeCN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico), del 5% al 80% en 1,5 min; Caudal de flujo : 1,5 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. Acquity H-Class UPLC con detector PDA y Qda

Método 21: Columna UPLC Acquity BEH, 2,1x50mm, 1,7µm, mantenida a 40°C. Fase móvil: MeCN (0,03% de amoníaco) en agua (0,03% de amoníaco), del 8% al 97% en 1,5 min; Velocidad de flujo: 0,8 ml/min; Longitud de onda: 210-400 nm DAD. Acquity H-Class UPLC con detector PDA y QDa.

Método 22: Columna Waters Sunfire C18, 4,6x50mm, 3,5µm, mantenida a 40°C. Fase móvil MeCN en agua + bicarbonato amónico 10mM, de 5 a 95% en 2,5 min. Caudal de flujo: 2,0 ml/min. Longitud de onda: 210-400 nm DAD. Módulo de separación Waters 2795 + Waters DAD + Micromass ZQ, LC-MS de cuadrupolo único

Protocolo de separación mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral

La separación diastereomérica de los compuestos se consiguió mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) utilizando un sistema SFC preparativo Thar Prep100 de Waters (bomba de CO₂ P200, bomba modificadora 2545, detector UV/VIS 2998, manipulador de líquidos 2767 con módulo de inyección apilado). El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como automuestreador y colector de fracciones. Se seleccionaron métodos isocráticos apropiados basados en sistemas de disolventes de metanol, etanol o isopropanol en condiciones no modificadas o básicas. El método SFC estándar utilizado fue modificador, CO₂, 100 ml/min, 120 Bar de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna. El modificador utilizado en condiciones básicas fue la dietilamina (0,1% V/V). El modificador utilizado en condiciones ácidas fue ácido fórmico (0,1% V/V) o ácido trifluoroacético (0,1% V/V). La purificación SFC se controló mediante el software Fractionlynx de Waters a través de la monitorización a 210-400 nm y se activó a un valor umbral de recolección, normalmente 260 nm. Las fracciones recolectadas se analizaron por SFC (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante centrifugación al vacío.

Cromatografía de Fluidos Supercríticos - Espectrometría de Masas condiciones analíticas:

Método 17: SFC-MS se realizó en un sistema SFC Waters/Thar con Waters SQD utilizando una columna YMC AMYLOSE-C con un 45% de IPA/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) isocrática a 100ml/min, 120 Bar de contrapresión, 40°C de temperatura de columna.

Método 18: SFC-MS se realizó en un sistema Gilson Preparative LC (Bomba Gilson - 333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6 position) utilizando una columna Lux C1 (21.2mm x 250mm, 5µm) con una corrida isocrática (50:50 HEXANE:EtOH, 0.2% v/v NH₃) a 21ml/min, 30°C de temperatura de columna.

Método 19: SFC-MS se realizó en un sistema Gilson Preparative LC utilizando una columna Lux C1 (4,6mm x 250mm, 5µm) con un funcionamiento isocrático (50:50 HEX:EtOH (0,2% v/v NH₃) a 1ml/min, 30°C de temperatura de columna.

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, éstos están disponibles comercialmente, son

conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse fácilmente por los expertos en la técnica mediante procedimientos estándar. Todos los disolventes se adquirieron en fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

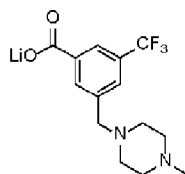
La HPLC preparativa se llevó a cabo utilizando HPLC preparativa en fase reversa (C18) tanto en condiciones básicas (ACN+0,1 % NH₃, H₂O+0,1 % NH₃) como en condiciones ácidas (ACN+0,1 % FA, H₂O+0,1 % FA). En este último caso, el residuo se trituró con NaHCO₃ (solución acuosa al 15 %), luego el precipitado se filtró a través del embudo Schott, se enjuagó con agua, se transfirió al vial y se secó a alto vacío durante la noche a temperatura ambiente. Alternativamente, se utilizó SCX (NH) para obtener la base libre del producto, salvo que se indique lo contrario.

La cromatografía en capa fina se realizó en placas de TLC de gel de sílice 60 F254 de Merck. La cromatografía en capa fina preparativa (pTLC) se realizó con placas de gel de sílice Uniplat de 1000 micras o de 500 micras.

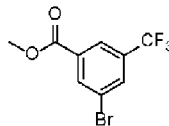
La cromatografía flash (FCC) se realizó en los sistemas PuriFlash 450 y 520Plus de Interchim o en el sistema de purificación flash Isolera™ utilizando cartuchos de gel de sílice preempaquetados a menos que se indique lo contrario en el texto.

Preparación de productos intermedios

Preparación de 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de litio - Intermedio 1



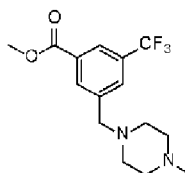
Paso 1; 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo - Intermedio 2



A la disolución de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (75,0 g, 279 mmol) en MeOH (282 ml), se añadió gota a gota SOCl₂ (81,0 ml, 1115 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche, tras lo cual se eliminaron los volátiles al vacío. Al residuo se le añadió agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto titular (74,5 g, 94%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (dt, J = 1,8, 0,8 Hz, 2H), 8,13 (td, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Paso 2; 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(trifluorometil) benzoato de metilo- Intermedio 3



El Intermedio 2 (47,5 g, 168 mmol), Cs₂CO₃ (164 g, 503 mmol) y 1-metil-4-trifluoroboratometilpiperazina de potasio (40,6 g, 184,6 mmol) se suspendieron en una mezcla de THF (100 ml) y agua (11 ml). La suspensión se desgasificó, después se añadió Pd(OAc)₂ (3,76 g, 16,8 mmol) y XPhos (16,0 g, 33,5 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x150 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se secaron al vacío para obtener el crudo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH, 9:1 para dar el compuesto del título (25,3 g, 48%).

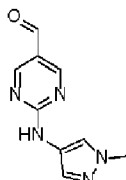
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 8H), 2,15 (s, 3H).

Paso 3; 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(trifluorometil) benzoato de litio - Intermedio 1

El intermedio 3 (25,3 g, 80,0 mmol) se disolvió en MeOH (700 ml). Se añadió solución de LiOH 1M (3,8 g, 160 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a RT durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el material crudo se trituró con éter dietílico (2x) y se filtró. El sólido se recogió para dar el compuesto del título (26,0 g, 100%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 8H), 2,14 (s, 3H).

Preparación de 2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino) pirimidina-5-carbaldehído - Intermedio 4

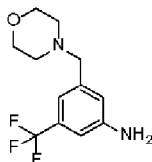


Paso 1; 2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino) pirimidina-5-carbaldehído - Intermedio 4

Se disolvió 2-cloropirimidina-5-carbaldehído (50 mg, 0,351 mmol) en THF (3,5) y después se añadieron 1-metil-1H-pirazol-4-amina (41 mg, 0,421 mmol), TEA (0,1 ml, 0,719 mmol) y THF (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se templó con adición de DCM y salmuera. Se separaron las fases y la capa acuosa se lavó con DCM (x2). Todas las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con Hexano/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título (35 mg, 39%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,92 - 8,79 (m, 2H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Preparación de 3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)anilina - Intermedio 5



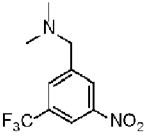
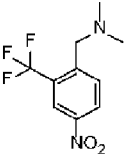
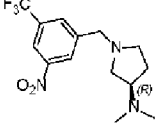
Paso 1; 4-(3-nitro-5-(trifluorometil)bencil)morfolina - Intermedio 6



Se disolvieron 3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (150 mg, 0,685 mmol) y morfolina (0,066 ml, 0,753 mmol) en DCM (6,8 ml), se añadió isopropóxido de titanio(IV) (389,4 mg, 1,37 mmol) y ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió STAB (290 mg, 1,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado (acuoso) y luego se filtró a través de una capa de Celite. La fase acuosa se extrajo con 2x DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (aq), se separaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (197 mg, 99%).

¹RNMH (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,76 - 3,73 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe para **Intermedio 6, etapa 1** haciendo reaccionar la amina correspondiente adecuada.

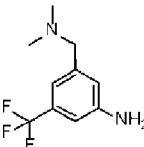
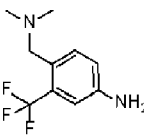
Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de aldehído	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
7	N,N-dimetil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanamina		0.20 g	84 mg, (37%)	FCC	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 - 8,37 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,29 (s, 6H) LCMS (método 21) t _R = 1,50 min, m/z 249 [M+H] ⁺
8	N,N-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina		0.125 g	132 mg (Y=93%)	Cartucho SCX	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,30 (s, 6H) LCMS (Método 21) t _R = 1,58 min, m/z 249 [M+H] ⁺
44	(R)-N,N-dimetil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)benzimidazolidin-3-yl)pirrolidina		0.75 g	0,78 g (Y=72%)	FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 3,86 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J=14,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,53 (m, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 1H). LCMS (Método 20): t _R 0,81 m/z 318 [M+H] ⁺

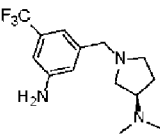
Paso 2; 3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)anilina - Intermedio 5

5 Al paladio (10 % sobre carbono) (10 % p/p) se le añadió una solución del Intermedio 6 (153 mg, 0,527 mmol) en etanol (5 ml). El matraz se evacuó y se purgó con argón (x3) y, a continuación, se evacuó y se purgó con hidrógeno (x3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. La torta filtrante se lavó con DCM y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (134 mg, 98%).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 4H), 3,44 - 3,43 (m, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 4H).

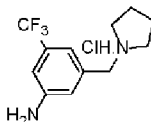
15 Los siguientes compuestos se prepararon como se describe para el Intermedio 5, etapa 2, partiendo de los Intermedios 7 y 8 correspondientes adecuados, descritos previamente en la etapa 1.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de nitroderivado	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
9	3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)anilina		0.084 g	0,067 (Y=91%) g	utilizado sin más purificación	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24 - 2,24 (m, 6H) LCMS (Método B) t _R = 1,26 min, m/z 219 [M+H] ⁺
10	4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina		0.13 g	104 (Y=90%) mg	utilizado sin más purificación	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=2,4, 8,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de nitroderivado	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
						LCMS (Método B) $t_R = 1,26$ min, m/z 174 $[M+H]^+$
45	(R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina		0.78 g	0,71 g (Y=99%)	utilizado sin más purificación	$^1\text{NMRH}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 3H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 2,31 (dd, $J=6,8, 8,3$ Hz, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H) LCMS (Método 21) t_R : 1,22 min, m/z 288 $[M+H]^+$

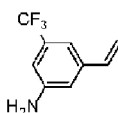
Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil) anilina - Intermedio 11

5



Paso 1; 3-(trifluorometil)-5-vinil-anilina - Intermedio 12

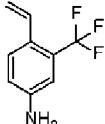
10



A una mezcla de 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (2,50 g, 10,4 mmol, 1,00 eq), éster de pinacol de ácido vinilborónico (2,10 ml, 12,5 mmol, 1,20 eq), XPhos Pd G3 (441 mg, 0,521 mmol, 0,05 eq), XPhos (497 mg, 1,04 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (5527 mg, 26,0 mmol, 2,5 eq) se suspendió en 1,4-dioxano (45 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se roció con argón durante 15 min y después se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con 2x EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (aq) saturado, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por FCC eluyendo con EtOAc en ciclohexano 0 - 30% para dar el compuesto del título (1,54 g, 79%).

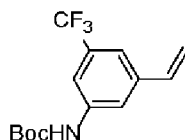
$^1\text{NMRH}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (dd, $J=11,0, 17,5$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J=17,5$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,86 (br s, 2H)

El siguiente Intermedio 46 se preparó como se describe para el Intermedio 12 en la etapa 1, haciendo reaccionar el bromuro correspondiente adecuado. Este procedimiento puede implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación afectaba a las condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, prepHPLC o cromatografía flash) o al catalizador (por ejemplo, XPhos Pd G3 o XPhos Pd G2), dichos cambios se indicaban en la tabla.

Int. No.	Nombre químico int.	Estructura	Cantidad de bromuro	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
46	3-(trifluorometil)-4-vinilanilina		2.5 g	1,12g, (Y=57%)	FCC	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=2,5, 8,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,22 (dd, J=1,0, 11,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H)

Paso 2; terc-butil N-[3-(trifluorometil)-5-vinil-fenil]carbamato - Intermedio 13

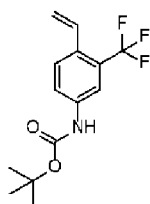
5



A una mezcla de intermedio 12 (500 mg, 2,67 mmol, 1,00 eq) y dicarbonato de di-terc-butil (0,77 ml, 3,34 mmol, 1,25 eq) se añadió tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 19 h, después se dejó enfriar a RT y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con heptano y se concentró parcialmente, formándose un precipitado denso. La suspensión se filtró al vacío para obtener el compuesto del título (488 mg, 64%). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC eluyendo con EtOAc en ciclohexano 0 - 10% para dar el compuesto del título (150 mg, 20%). Rendimiento combinado = 638 mg, 84%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,69 (dd, J=11,0, 17,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,81 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H).

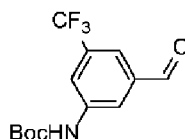
15

El siguiente Intermedio 47 se preparó como se describe para el Intermedio 13 en la etapa 2.

Int. No.	Nombre químico int.	Estructura	Cantidad de amina	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
47	terc-butil (3-(trifluorometil)-4-vinilfenil)carbamato		1.12 g	1.91 (>100%)	FCC	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,67 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,29 (m, 1H), 1,53 (s, 9H)

Paso 3; N-[3-formil-5-(trifluorometil)fenil]carbamato Intermedio 14

20



25

A una disolución del intermedio 13 (488 mg, 1,70 mmol, 1,00 eq) en DCM (20 ml) a -78°C se le hizo pasar ozono durante 30 min, momento en el que se observó un color azul claro. Se añadió sulfuro de dimetilo (0,62 ml, 8,49 mmol, 5,00 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción

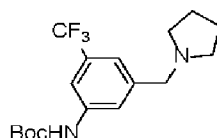
se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano de 0 a 20%) para dar el compuesto del título (278 mg, 57%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

El siguiente Intermedio 48 se preparó como se describe para el Intermedio 14 en la etapa 3.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de reactivo	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
48	carbamato de (4-formil-3-(trifluorometil)fenilo) terc-butil		1.72 g	1,19g, (Y=39%)	FCC	LCMS (Método 20) t_R = 1,59 min, m/z [M-H]=288

Paso 4: N-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil) fenil]carbamato de terc-butil - Intermedio 15



A una disolución del intermedio 14 (140 mg, 0,484 mmol, 1,00 eq) en DCM (3,5 ml) se añadió pirrolidina (440 μL , 0,532 mmol, 1,10 eq), ácido acético (83 μL , 1,45 mmol, 3,00 eq) e isopropóxido de titanio(IV) (290 μL , 0,968 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió STAB (205 mg, 0,968 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se particionó entre $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado y EtOAc. La fase acuosa se volvió a extraer con 3x EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, $\text{NaCl}(\text{aq})$ saturado, se separaron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 4H), 1,81 - 1,77 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

El siguiente Intermedio 49 se preparó como se describe para el Intermedio 15 en la etapa 4. El intermedio 49 se utilizó en los pasos siguientes sin más purificaciones.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de reactivo	Cantidad producto (rendimiento)	Datos analíticos
49	carbamato de (4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenilo) terc-butil		0.3 g	0,3 g (Y=89%)	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,54 - 6,52 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 4H), 1,82 - 1,77 (m, 4H), 1,52 (s, 9H)

Paso 5: 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)anilina - Intermedio 11

A una solución del intermedio 15 (186 mg, 0,540 mmol, 1,0 eq) en MeOH (3,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,41 ml, 1,62 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió otra porción de HCl 4 M en dioxano (0,41 ml, 1,62 mmol, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

otras 4 h. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,41 ml, 1,62 mmol, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar la sal HCl del compuesto del título (140 mg, 90%). ¹NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,27 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,86 (m, 2H)

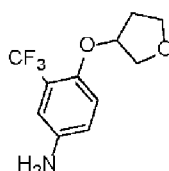
5

El siguiente intermedio 50 se preparó como se describe para el intermedio 11 en la etapa 5.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad de reactivo	Cantidad de producto (rendimiento)	Datos analíticos
50	4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)anilina		0.31 g	0,28 g. de sal HCl (Y>100%)	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 4H)

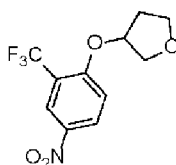
Preparación de 4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina - Intermedio 16

10



Paso 1; 3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)tetrahidrofurano - Intermedio 17

15



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 158 mg, 6,60 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxitetrahidrofurano (0,53 g, 6,00 mmol) en acetonitrilo (13 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 1h y después se añadió el 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (0,69 ml, 5,00 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, y la fase acuosa se reextrajo con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,52 g, 99%). ¹NMRH (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,16 - 5,12 (m, 1H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 2H)

25

El siguiente compuesto se preparó como se describe para el intermedio Intermedio 17 etapa 1, partiendo del alcohol correspondiente adecuado.

30

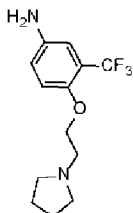
Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
18	1-(2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)pirrolidina		0,69 ml	1,42 g (Y=94%)	Sin purificación adicional	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,41 (1H, dd, J=3,0, 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,32 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,68 - 2,62 (4H, m), 1,81 (4H, m). LCMS (Método 20 t _R = 0,81 min, m/z (M+1) ⁺ = 305

Paso 2; 4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina-Intermedio 16

5 El intermedio 17 requerido (1,52 g, 5,48 mmol) y polvo de hierro (1,53 g, 27,4 mmol) se combinaron en ácido acético (18 ml) y alcohol metílico (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre DCM y Na₂CO₃ (aq) saturado. Las fases orgánicas combinadas se separaron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX, se lavó con DCM/MeOH y se liberó con NH₃/MeOH 2M. El eluido se concentró para obtener el compuesto titular (1,10 g, 75%).

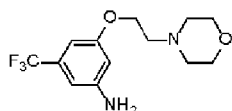
10 ¹NMRH (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,79-6,79 (m, 2H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H).

15 El siguiente compuesto se preparó mediante reducción del residuo nitro como se describe para el Intermedio 16, partiendo del derivado nitro correspondiente adecuado.

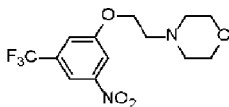
Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad nitroderivado	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
19	4-(2-(pirrolidin-1-il) etoxi)-3-(trifluorometil)anilina		Intermedio 18: 1.5 g	1,13 g (Y=83%)	Cartucho SCX	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, J=3,0, 9.0 Hz, 1H), 4,12 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,50 (s.br., 2H), 2,93 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 4H), 1,81 (m, 4H). LCMS (Método 22 t _R = 1,20 min, m/z (M+1) ⁺ = 275

Preparación de 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil) anilina - Intermedio 20

20

**Paso 1; 4-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina - Intermedio 21**

25

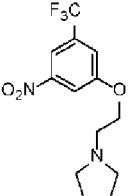


30 A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (480,5 mg, 2,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (431 mg, 2,32 mmol) (1,20 eq) seguido de carbonato de cesio (1,5 g, 4,64 mmol). La mezcla se agitó a 80°C hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x2). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron.

35 El residuo se purificó por FCC eluyendo con EtOAc en ciclohexano 0 - 100% para dar el compuesto del título (0,6 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 4,34 (dd, J=5,6, 5.6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=4,6, 4,6 Hz, 4H), 2,74 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,51 (ddd, J=5,5, 5,5, 4,3 Hz, 4H).

40 El siguiente Intermedio 51 se preparó como se describe para el Intermedio 21 en la etapa 1.

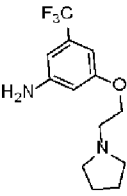
Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad derivada	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
51	1-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)pirrolidina		0.26 g	0,36 g (Y=83%)	Sin purificación adicional	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 4,23 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 4H), 1,86 - 1,81 (m, 4H).

Paso 2: 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina - Intermedio 20

A una disolución del Intermedio 21 (100 mg, 0,312 mmol) en etanol (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió secuencialmente 1-metil-1,4-ciclohexadieno (881 mg, 9,36 mmol) y paladio sobre carbono (10%) (33 mg, 0,312 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que la LCMS indicó consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se lavó con etanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (84 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,52 (d, J=9,5 Hz, 2H), 6,36 (t, J=2,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 4H), 2,79 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 4H).

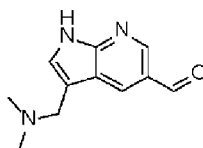
El siguiente Intermedio 52 se preparó como se describe para el Intermedio 20 en la etapa 2.

Int. No.	Nombre químico int.	Estructura	Cantidad nitroderivado	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
52	3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina		0.36 g	0,31 g (Y=90%)	Sin purificación adicional	¹ NMRH (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 4H), 1,83 - 1,79 (m, 4H).

Preparación de 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

Intermedio 53

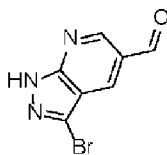
Paso 1; 3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído



Se combinaron 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (100 mg, 0,684 mmol, 1,00 eq) y yoduro de N,N-dimetilmetileniminio (190 mg, 1,03 mmol, 1,50 eq) en acetonitrilo (5,00 ml) y se calentaron con agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20,00 ml), se ajustó el pH a 12 con NaOH 1N y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se concentró al vacío. El material resultante se lavó con 1: 1 ciclohexano/éter dietílico y se filtró para dar el compuesto del título (64 mg, 46%). ¹RNMH (400 MHz, CDCl₃) d 10,14 (s, 1H), 10,05 - 10,05 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

Preparación de 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído Intermedio 54

Paso 1: 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído

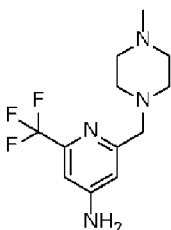


A una solución de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (650 mg, 4,42 mmol, 1,00 eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (983 mg, 5,52 mmol, 1,25 eq) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa sat. NH₄Cl (100ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se trituró con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,02 g, 99,2% de rendimiento).

¹NMRH (400 MHz, DMSO) δ 14,61 - 14,58 (m, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J=1,5 Hz, 1H).

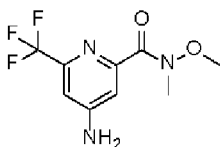
Preparación de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina

Intermediate 55



Paso 1; 4-amino-N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)picolinamida

Intermediate 56



A una mezcla de ácido 4-amino-6-(trifluorometil)picolínico (445 mg, 2,16 mmol) y HATU (1,6 g 4,32 mmol) en DMF (concentración 0,1M) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,9 ml, 17,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (232 mg, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida y, a continuación, se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, 0-50% EtOAc en ciclohexano (+0,1% NEt₃)) dio el compuesto del título (369 mg, 68%).

¹NMRH (400 MHz, DMSO) δ 6,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Paso 2; 4-amino-6-(trifluorometil)picolinaldehído

Intermediate 57



A una disolución agitada del intermedio 56 (308 mg, 1,24 mmol) en THF (4,82 ml) enfriada en un baño de hielo/agua se añadió LiAlH₄ (2M en THF, 0,62 ml, 1,24 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 6 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con éter dietílico anhidro (5 ml). Se añadieron agua (47 µL), NaOH_(aq) al 15% (47 µL) y agua (141 µL), se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió MgSO₄ anhidro, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio 57 (252 mg, >100%), que se usó en el paso siguiente sin

purificación.

LCMS (Método 21) t_R : 0,95 min, m/z (M+1): 191

Paso 3; 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina

5 Intermedio 55

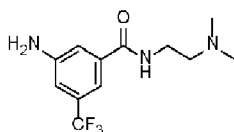
10 A una disolución del intermedio 57 (126 mg, 0,663 mmol) en DCM (concentración 0,1 M) se añadió metilpiperazina (0,074 ml, 0,663 mmol) isopropóxido de titanio(IV) (376,87 mg 1,326 mmol, 2,00 eq) y ácido acético (114 μ L, 1,988 mmol eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (281 mg, 1,325 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-10% 2M NH_3 /MeOH en DCM) dio el compuesto del título (85 mg, 46%).

15 Los siguientes intermedios se prepararon como se describe para **Intermedio 55** en la etapa 3, partiendo de **Intermedio 57** usando la amina comercialmente disponible apropiada.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad reactivo	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
58	2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina		0.126 g	0,065 g (Y=44%)	FCC	1H NMH (400 MHz, DMSO) δ 6,78 - 6,77 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).
59	(R)-2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina		0.25 g	0.37 (Y=98%)	Sin purificación adicional	LCMS (Método 21) t_R : 1,00 min, m/z (M+H) $^+$ =289)

20 Preparación de 3-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-(trifluorometil)benzamida

[Intermediate 60

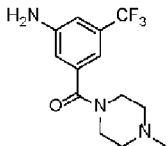


25 Paso 1: 3-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-5-(trifluorometil)benzamida Intermedio 60

30 A una mezcla del ácido carboxílico requerido (0,25 g, 1,21 mmol) y HATU (0,9, 2,43 mmol) en DMF (concentración 0,1M) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (639 μ L, 3,66). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 minutos y, a continuación, se añadió la *N,N*-dimetiletilendiamina (0,13 g mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida y, a continuación, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 12 g, 0 - 10% 2M NH_3 /MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (237 mg, 71%).

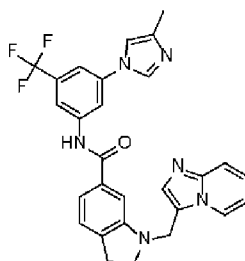
35 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,51 (t, J =5,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,44 (q, J =6,3 Hz, supuesto 2H, solapado con pico de agua), 2,75 (t, J =6,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 6H)

El siguiente intermedio se preparó como se describe para el Intermedio 60, variando la correspondiente amina disponible comercialmente.

Int. No.	nombre químico	Estructura	Cantidad de ácido benzoico	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
61	(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanone		0,25 g	0,18 g (Y=51%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,57 (br s, 4H), 2,31 (br s, 4H), 2,20 (3H, s).

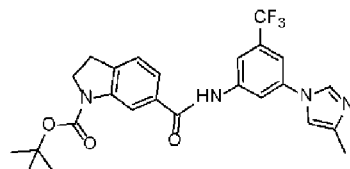
Preparaciones de ejemplos

Ejemplo 1; Preparación del compuesto 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil) indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 1

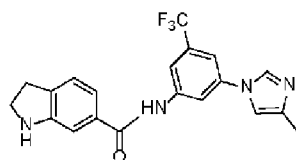
Paso 1; 6-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) fenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 22



Se disolvieron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)indolina-6-carboxílico (1 g, 3,80 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (0,916 g, 3,80 mmol) en DCM (2 ml). Se añadieron DIPEA (1,990 ml, 11,39 mmol) y T3P al 50% en acetato de etilo (4,48 ml, 7,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y a continuación se añadió agua (5 ml). Se separaron las fases, la capa orgánica se lavó con ácido cítrico (5% sol.aq., 2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH, partiendo del 100% de DCM hasta el 5% de MeOH en DCM. Se obtuvieron 200 mg del producto deseado puro. Se obtuvieron 1,4 g de mezcla de producto deseado y material de partida (ácido). Este material se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con Na₂CO₃ (3x50 ml) y salmuera (100 ml) para eliminar los residuos de ácido. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad dando el compuesto del título (1,01 g, 55 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 8H).

Paso 2; N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil) indolina-6-carboxamida - Intermedio 23



El intermedio 22 (1,01 g, 2,076 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (1,440 ml, 18,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se añadió NaHCO₃ (sol. ac. sat.). La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó burbujeo). Las capas estaban divididas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El material se siguió utilizando sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto del título, como base libre (900 mg, 100 %).

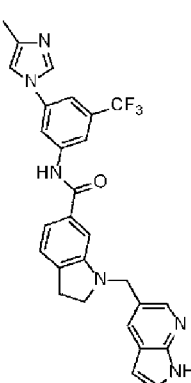
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 4,2, 2,1 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 2,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

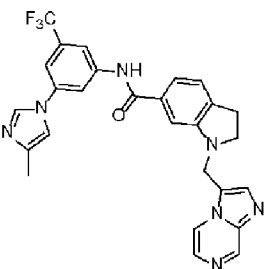
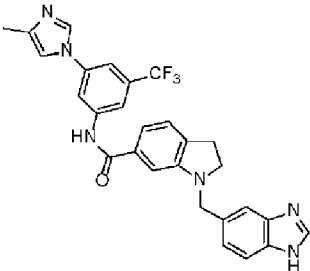
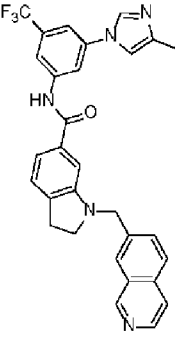
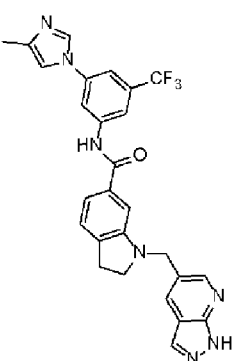
Paso 3; 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 1)

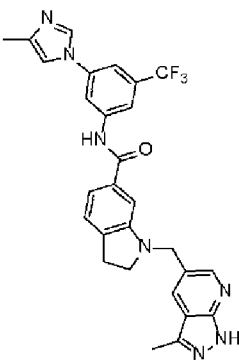
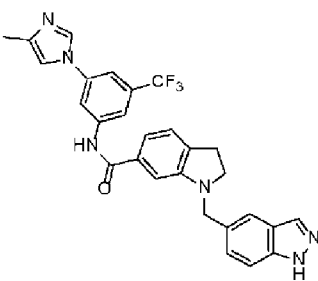
La N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (0,1 g, 0,259 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y después se añadieron imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído (0,038 g, 0,259 mmol), NaCNBH₃ (0,024 g, 0,388 mmol) y AcOH (0,030 ml, 0,518 mmol). La mezcla de reacción se agitó 18 h a 20 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió agua (5 ml). Las capas se partieron, la capa orgánica se lavó con K₂CO₃ (sol.aq.sat.) 2x10 ml, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con ACN+0,1%NH₃, H₂O+0,1%NH₃ para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 21 %).

Ejemplo No.	Datos analíticos
1	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,39 (dt, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,75 (td, J = 1,8 Hz, 1H), 7,3 (s, 2H), 3,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 3) t _R = 3,10 min; m/z (M+1) = 517,02

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 1, etapa 1-3, partiendo del carbaldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 3; si se utilizó STAB en lugar de NaCNBH₃, como agente reductor, se indica en la tabla junto con los equivalentes (eq.).

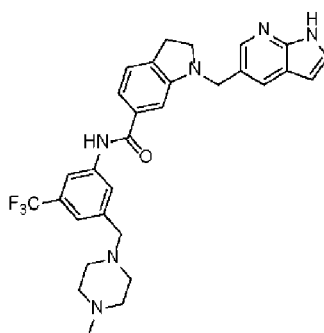
Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
2		0.10 g	0,027 g (Y=20%)	preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,64 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,98 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,99 min; m/z (M+1) = 517,6
3		0.10 g	0,050 g (Y=37%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 - 8,09 (m, 2H), 7,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 - 7,30

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
					(m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,95 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,79 min; m/z (M+1)= 518,15
4		0,10 g 1 eq. STAB	0,040 (Y=30%)	g preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,39 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,6, 3,0 Hz, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 4) t _R = 2,037 min; m/z (M+1)= 517,07
5		0,10 1 eq. STAB	0,037 (Y=27%)	g FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 7) t _R = 1,98 min; m/z (M+1)= 528,16
6		0,10 4 eq. STAB	0,084 (Y=62%)	g FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,65 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 14,7, 7,4 Hz, 3H), 4,53 (s, 2H), 2,99 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,99 min; m/z (M+1)= 518,16
7		0,10 4 eq. STAB	0,078 (Y=55,5%)	g FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,21 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
					(s, 1H), 8,20 (dd, J = 3,9, 1,7 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 2,99 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t_R = 2,053 min; m/z (M+1)= 532,14
8		0,10 eq. STAB	2 0,040 (Y=30%)	g preparación HPLC	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,04 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,99 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 12) t_R = 2,88 min; m/z (M+1)= 576,87

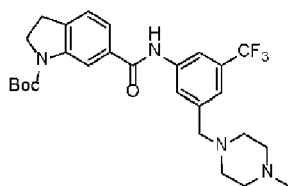
Ejemplo 9; Preparación de 1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

5



Ejemplo 9.

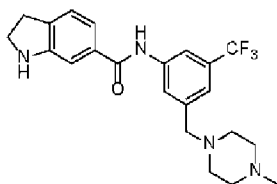
10 Paso 1; 6-((3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil) fenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 24



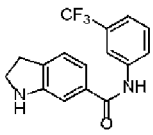
- 5 En un matraz seco (pistola de calor/vacío/ciclos de N₂) de doble cuello de 25 ml, se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (0.542 g, 1,983 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml) y se enfrió a -78 °C, después se añadió butilitio (0,793 ml, 1,983 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 15 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 1-(terc-butil) 6-metil indolina-1,6-dicarboxilato (0,275 g, 0,992 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla se agitó durante 16 h mientras se elevaba la temperatura desde -78 °C hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El crudo se purificó en FCC (Biotage® Sfär KP-Amino D - Duo) eluyendo el sistema DCM/MeOH, de 100:0 a 90:10 para obtener el compuesto del título (518 mg, 100%).
- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 10,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,97 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,33 (bs, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (s, 9H) ppm
- 15 El siguiente intermedio 62 se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la síntesis del intermedio 24, variando la correspondiente amina disponible comercialmente.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad reactivo	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
62	6-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato de terc-butil		1.5 g	1,70 g (Y: 77%)	FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

Paso 2; N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil) fenil) indolina-6-carboxamida - Intermedio 25



- 25 El intermedio 24 (0,514 g, 0,991 mmol) se disolvió en una mezcla 3:1 de DCM (12 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (3,04 ml, 39,6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Evaporación de los disolventes. El crudo se diluyó con agua (20 ml) y luego se ajustó el pH a ca 7-8. El producto se extrajo con DCM (2x20 ml) mediante separador de fases. A continuación, la fase orgánica se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (415 mg, 100%).
- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 10,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,01 (s, 1H), 4,04 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,44 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,34-2,27 (m, 8H), 2,13 (s, 3H) ppmEl siguiente intermedio 63 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el intermedio 25. Las modificaciones de las condiciones de purificación cromatográfica se indicaron en la tabla.

Int. No.	Nombre químico	Estructura	Cantidad reactivo	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
63	N-(3-(trifluorometil)fenil)indol-6-carboxamida		1.94 g	0,37 g (Y=86%)	FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (ddt, J = 7,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,48 (td, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

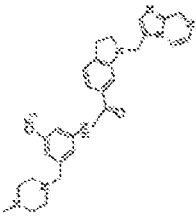
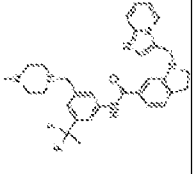
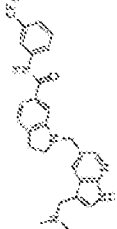
Paso 3; 1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 9)

El intermedio 25 (0,1 g, 0,239 mmol) se disolvió en DCM (2 ml), después se disolvió 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (0,035 g, 0,239 mmol), se añadieron NaCNBH₃ (0,023 g, 0,358 mmol) y AcOH (0,027 ml, 0,478 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ (sol.aq.sat., 2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida.

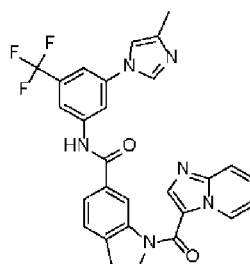
El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con ACN+0,1%FA, H₂O+0,1%FA. El residuo se trituró con NaHCO₃ (15% sol. acuoso), el precipitado se filtró a través del embudo de Schott, se enjuagó con agua, se transfirió al vial y se secó a alto vacío durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 13%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
9	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,63 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 8H), 2,16 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,91 min; m/z (M+1)= 549,07

Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 9, etapa 1-3, partiendo del carbaldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente o sintetizado en la etapa 3 y usando NaCNBH₃ o STAB como agente reductor. En algunos casos, se utilizó isopropóxido de titanio(IV) con agente reductor. Estas modificaciones se recogen en la Tabla.

Num. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
10		0,10g 4 equiv STAB	0,060g (Y=46%)	prepHPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,35 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (c, J=1,5 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J=19,1 Hz, 7H), 2,15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Procedimiento1) t _R =1,73min; m/z(M+1)=550,19
11		0,10g 1,5eq NaCNBH3	0,030g (Y=23%)	prepHPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,35 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,97 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,28 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 8H), 2,15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Procedimiento3) t _R =3,06min; m/z(M+1)=549,03
90		0,028g STAB, Ti(OiPr) ₄ Intermedio 53	0,022g (Y=32%)	prepHPLC	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,36 (t, J=8,3 Hz, 2H), 3,02 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Procedimiento2) t _R =3,75min; m/z(M+1)=494,3

Ejemplo 12; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 12.

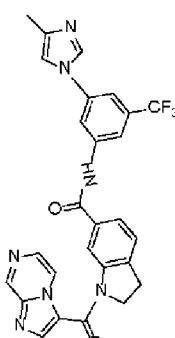
Paso 1; 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 12)

El ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,040 g, 0,246 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml) y después se añadieron TBTU (0,079 g, 0,246 mmol), TEA (0,069 ml, 0,492 mmol). La mezcla se agitó ~ 15 min a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió el intermedio 23 (0,095 g, 0,246 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

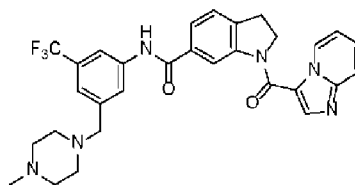
La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, después se separaron las fases, la capa orgánica se lavó con agua (2x15 ml) y salmuera (2x5 ml), a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo es poco soluble en disolventes orgánicos. El residuo se trituró con H₂O durante una noche, se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (43 mg, 33%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
12	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,71 (s, 1H), 9,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 7,89 - 7,64 (m, 3H), 7,53 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 7,19 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,61 min; m/z (M+1)= 530,94

El siguiente compuesto se preparó mediante amidación como se describe para el Ejemplo 12, etapa 1, partiendo del ácido correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 1.

Ejemplo No.	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
13		0.10 g	0,062 g (Y=45%)	preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 - 8,23 (m, 2H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,80 min; m/z (M+1)= 532,1

Ejemplo 14; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 14

Paso 1; 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida

Se disolvieron ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,012 g, 0,072 mmol) y HATU (0,030 g, 0,079 mmol) en una solución 3:1 de DCM anhidro (3 ml) y DMF (1,000 ml) y después se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,027 ml, 0,158 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió el intermedio 25 (0,03 g, 0,072 mmol) en una porción. La agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. Tras diluir con DCM (10ml), la mezcla se lavó con NH₄Cl sat (10ml), NaHCO₃ sat (10ml) y salmuera (10ml). La fase

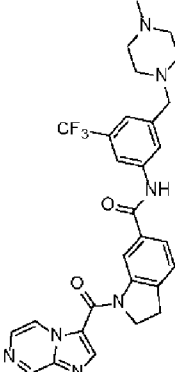
orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con H₂O/MeCN/HCO₂H, de 95:5:0,1 a 5:95:0,1 para proporcionar el compuesto del título como sal de formiato (9 mg, 22%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
14	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10,55 (s, 1H), 9,34 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 8,69 (br d, J= 1,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,80 (br d, J=9,0 Hz, 1H), 7,72 (br dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,47 (dd br, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 4,58 (brt, J=8,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 6H), 2,17 ppm (s, 3H) LC-MS (ESI): (Método 6) t _R = 0,62 min; m/z (M+1)= 562,77

5

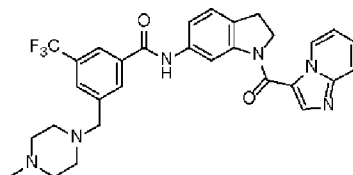
El siguiente compuesto se preparó mediante amidación como se describe para el Ejemplo 14, etapa 1, partiendo del ácido correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 1 y usando TBTU como agente de acoplamiento.

10

Ej. No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
15		0.10 g	0,050 (Y=37%)	g preparación HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 - 8,09 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,60 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,37 (d, J = 17,2 Hz, 8H), 2,15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,71 min; m/z (M+1)= 564,15

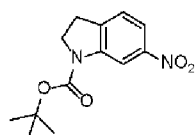
Ejemplo 16; Preparación de N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida.

15



Ejemplo 16

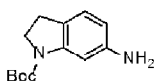
Paso 1; 6-nitroindolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 26



Se introdujeron en el matraz BOC-Anhídrido (26,6 g, 122 mmol), 6-nitroindolina (20 g, 122 mmol), DMAP (1,5 g, 12,18 mmol), TEA (51 ml, 365 mmol), DCM (244 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío. Se realizó la extracción con DCM. Se volvieron a eliminar los disolventes. El producto crudo se purificó por FCC eluyendo con hexano/acetato de etilo 9:1 para dar el compuesto del título (29 g, 90%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 9,2, 8,2 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

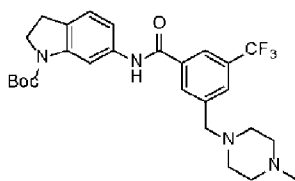
Paso 2; 6-aminoindolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 27



En un botón redondo de 3 cuellos se cargó el Intermedio 26 (29,13 g, 110 mmol). El aire se evacuó utilizando una bomba de agua y se purgó con Ar - el paso se repitió 3 veces. Después se añadió Paladio sobre Carbono 10 % en peso (2,91 g, 27,3 mmol) y acetato de etilo (551 ml). La mezcla de reacción se purgó con Argón y se extrajo usando una bomba de agua - a continuación se purgó con H_2 . La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró para dar el compuesto del título (27 g, 100%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,05 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 9,2, 7,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

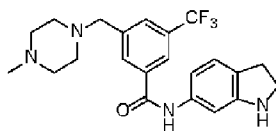
Paso 3; 6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamido)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 28



El intermedio 27 (6,45 g, 21,34 mmol) se colocó en el matraz y después se añadieron HATU (16,23 g, 42,7 mmol), DIPEA (14,91 ml, 85 mmol), DMF (53,4 ml) y diclorometano (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min. Transcurrido el tiempo, se añadió 6-aminoindolina-1-carboxilato de terc-butil (5 g, 21,34 mmol). La agitación continuó durante toda la noche. Se realizó la extracción con agua y DCM. La fase orgánica se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC eluyendo con hexano/acetato de etilo 9:1 para proporcionar el compuesto del título (10,4 g, 92%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,05 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 8H), 1,52 (s, 9H).

Paso 4; N-(indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida - Intermedio 29



El intermedio 28 (1,938 g, 3,74 mmol) se disolvió en DCM (37,4 ml) y se añadió TFA (2,59 ml, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se lavó con NaHCO_3 sat_s y salmuera (10ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante FCC eluyendo con DCM/MeOH, 95:5. Las fracciones puras se lavaron con agua, salmuera y ácido cítrico al 5% y finalmente la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (770 mg, 48%).

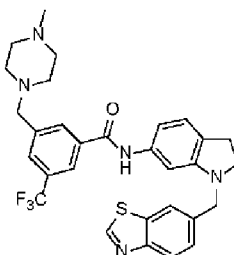
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 22,8 Hz, 8H), 2,16 (s, 3H).

Paso 5; N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 16)

- 5 El ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,012 g, 0,072 mmol) y HATU (0,030 g, 0,079 mmol) se disolvieron en una solución 3:1 de DCM/DMF anhidro (5 ml/ 1 ml), después se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,027 ml, 0,158 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió el intermedio 29 (0,03 g, 0,072 mmol) en una porción. La mezcla se diluyó con DCM (10ml) y se lavó con NH₄Cl sat (10ml), NaHCO₃ sat (10ml) y salmuera (10ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con H₂O/MeCNH/HCO₂H, de 95:5:0,1 a 5:95:0,1 para proporcionar el compuesto del título como formiato (31 mg, 71 %).

Ejemplo No.	Datos analíticos
16	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 10,49 (s, 1H), 9,31 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,29 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (brtd, J=6,9, 0,9 Hz, 1H), 4,53 (br t, J=8,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,19 (br t, J=8,1 Hz, 2H), 2,34-2,48 (m, 7H), 2,18 ppm (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 6) t _R = 0,65 min; m/z (M+1)= 562,9

- 15 **Ejemplo 17; Preparación de N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida.**

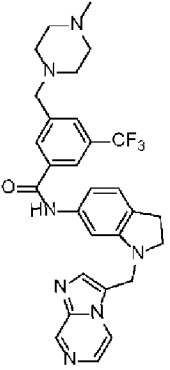


20 **Ejemplo 17**

- 25 El intermedio 29 (0,1 g, 0,239 mmol) se disolvió en DCM anhidro (2,4 ml) y después se añadió benzo[d]tiazol-6-carbaldehído (0,039 g, 0,239 mmol) seguido de AcOH (0,027 ml, 0,478 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a rt. A continuación se añadió NaBH₃CN (0,023 g, 0,35) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se templó con adición de solución acuosa sat. Solución de NaHCO₃. Se separaron las fases y la capa acuosa se lavó con DCM (x2). Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH 9:1 y por HPLC preparativa eluyendo con ACN, H₂O + 0,05% NH₃ para dar el compuesto del título (20 mg, 15 %).

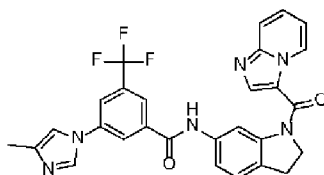
Ejemplo No.	Datos analíticos
17	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 22,1 Hz, 8H), 2,15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 5) t _R = 1,82 min; m/z (M+1)= 566,07

- 35 El siguiente compuesto se preparó mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 17, etapa 1, partiendo del aldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 1, usando STAB como agente reductor.

Ej. No	Estructura	Cantidad reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
18		0,10 g 2 eq. STAB	0,080 g (Y=56%)	FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 21,7 Hz, 8H), 2,17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,71 min; m/z (M+1)= 548,04

Ejemplo 19; Preparación de; N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil) indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) benzamida.

5

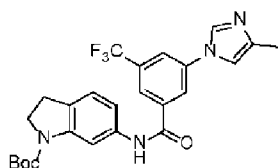


Ejemplo 19

10

Paso 1; 6-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) benzamido)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 30

15



20

Ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (1,15 g, 4,27 mmol), 6-aminoindolina-1-carboxilato de terc-butil (1,0 g, 4,27 mmol), HATU (4,87 g, 12,80 mmol), DIPEA (4,47 ml, 25,6 mmol) y, a continuación, se añadieron DMF (0,907 ml) y DCM (2,721 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche.

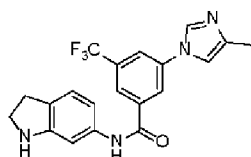
25

Se realizó extracción con agua y DCM. Los disolventes se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con Hexano/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título (2,2 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H).

Paso 2; N-(indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) benzamida - Intermedio 31

30



[El intermedio 30 (1,87 g, 3,84 mmol) se disolvió en DCM (38,4 ml). A continuación se añadió TFA (2,67 ml, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Tras lavar con NaHCO₃, el DCM se secó sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5. A continuación, se realizó una extracción con agua, salmuera y ácido cítrico al 5% para dar el compuesto del título (1,09 g, 53%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

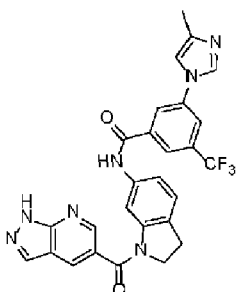
Paso 3; N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 19)

Se introdujeron ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (42,0 mg, 0,259 mmol), Intermedio 31 (100 mg, 0,259 mmol), TBTU (0,083 g, 0,259 mmol), TEA (72,1 µl, 0,518 mmol) en un vial y se añadió DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se basificó con sol. sat. NaHCO₃. Se realizó la extracción con DCM. Los disolventes se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5 para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 69%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
19	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,31 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 13) t _R = 3,10 min; m/z (M+1) = 531,02

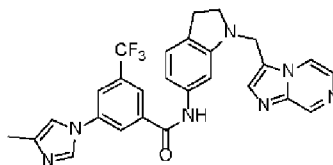
Los siguientes compuestos se prepararon mediante amidación como se describe para el Ejemplo 19, etapa 1-3, partiendo del ácido correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 3.

Ej. No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
20		0.10 g	0,045 (Y=32%)	g preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,17 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,79 min; m/z (M+1) = 532,14
21		0.10 g	0,020 (Y=14%)	g preparación HPLC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,94 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J

Ej. No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
					= 8,2 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) $t_R = 1,75$ min; m/z (M+1)= 529,83

Ejemplo 22; Preparación de N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida.

5



Ejemplo 22

10 **Paso 1; N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 22)**

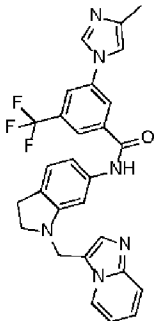
15 Se cargó un matraz con el Intermedio 31 (100 mg, 0,259 mmol), imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbaldehído (38,1 mg, 0,259 mmol), sulfato de magnesio (62,3 mg, 0,518 mmol) y DCM (2,6 ml). Se añadió ácido acético (29,6 μ l, 0,518 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, después se añadió STAB (110 mg, 0,518 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió una nueva porción de STAB (110 mg, 0,518 mmol) y se continuó agitando un día más. La mezcla se apagó con adición de una solución saturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y la capa acuosa se lavó con DCM (x2). Todas las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH 95:05 para obtener el compuesto del título (75 mg, 53%).

20

Ejemplo No.	Datos analíticos
22	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,26 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 11) $t_R = 1,78$ min; m/z (M+1)= 518,00

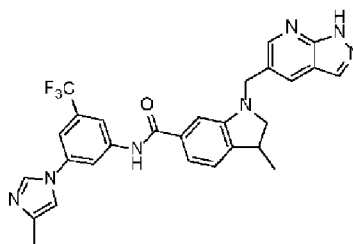
25 El siguiente compuesto se preparó mediante amidación como se describe para el Ejemplo 22, etapa 1, partiendo del aldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 1, usando NaBH_3CN como agente reductor.

Ej. No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
23		0.10 g	0,035 g (Y=25%)	preparación HPLC	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,48 - 8,36 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,98 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H),

Ej. No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
					3,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 3) $t_R = 3,07$ min; m/z (M+1) = 517,07

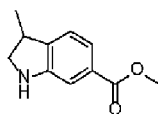
Ejemplo 24; Preparación de 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

5



Ejemplo 24

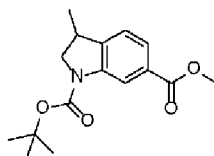
10 **Paso 1; metilo 3-metilindolina-6-carboxilato - Intermedio 32**



15 Se introdujeron 3-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 7,93 mmol), ácido trifluoroacético (4,86 ml, 63,1 mmol), trietilsilano (5,06 ml, 31,7 mmol) en el matraz y se añadió THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante toda la noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Los disolventes se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con hexano/acetato de etilo 9:1 para obtener el compuesto del título (950 mg, 62%).

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (td, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,02 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

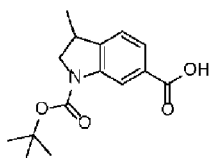
25 **Paso 2; 1-(terc-butil) 6-metil 3-metilindolina-1,6-dicarboxilato - Intermedio 33**



Se introdujeron en el matraz el intermedio 32 (950 mg, 4,97 mmol), el anhídrido BOC (1084 mg, 4,97 mmol), DMAP (61 mg, 0,497 mmol), trietilamina (2,077 ml, 14,90 mmol) y se añadió DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Se realizó la extracción con DCM. Los disolventes se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con Hexano:/acetato de etilo 4:1 para obtener el compuesto del título (970 mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

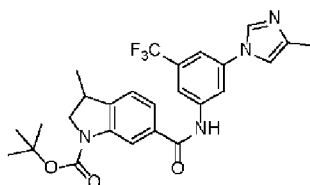
Paso 3; Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilindolina-6-carboxílico - Intermedio 34



Se introdujeron en el matraz el intermedio 33 (0,95 g, 3,26 mmol), hidróxido de litio 1 M (4,89 ml, 4,89 mmol), MeOH (32,6 ml) y se agitó a rt durante una noche. Transcurrido el tiempo, se añadieron otros 0,7 eq de LiOH 1M y se continuó agitando hasta el día siguiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El material crudo, como sal de litio, se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional (1,09 g, 100%). Alternativamente, la salificación se eliminó mediante extracción con solución acuosa al 5% de ácido cítrico para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

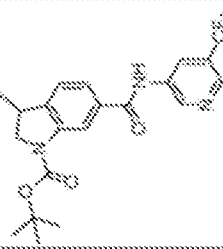
Paso 4; 3-metil-6-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 35



A una solución del Intermedio 34 (1,5 g, 5,41 mmol), 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (1,305 g, 5,41 mmol) y DIPEA (5,67 ml, 32,5 mmol) en DCM anhidro (54,1 ml) se añadió T3P (4,83 ml, 8,11 mmol). La reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió agua. Después se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH, 95:5 para obtener el compuesto del título (1,7 g, 61%).

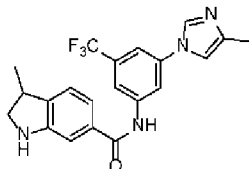
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 8,7, 7,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

El siguiente intermedio 64 se preparó mediante amidación como se describe para el intermedio 35, etapa 4, partiendo del intermedio 34, variando la amina correspondiente. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes de acoplamiento (por ejemplo, TCFH y 1-metilimidazol en lugar de T3P) o condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, prepHPLC o cromatografía flash), dichos cambios se indicaron en la tabla.

Núm. de intermediario	Nombre químico	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
64	Intermediato 3 metil 6-(2-(trifluorometilpiridin-3-ilo)carbamoyloxi)-1-carbocilico		0,30 gr 1 eq. ácido 1 metilimidazola TCFH ACN	0,34 g (V: 75%)	FCC	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,76 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,88 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,24 (brs, 1H), 7,81 (dd, J=1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

Paso 5; 3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) fenil)indolina-6-carboxamida - Intermedio 36

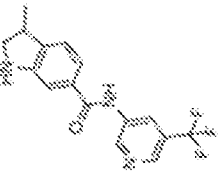
5



10 El intermedio 35 (1,71 g, 3,42 mmol) se disolvió en DCM (34,2 ml). A continuación se añadió TFA (2,369 ml, 30,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y aq. Se añadió solución sat. de NaHCO_3 . A continuación se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM:MeOH 95:5 para obtener el compuesto del título (1,07 g, 76%).

15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,19 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

20 El siguiente intermedio 65 se preparó mediante escisión ácida como se describe para el intermedio 36 en la etapa 5. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación afectaba a las condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, sustitución de FCC por SCX), dichos cambios se indicaban en la tabla.

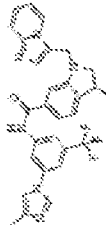
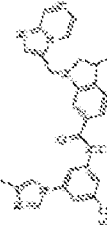
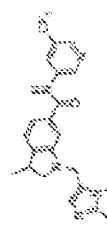
Núm. de intermedio	Nombre químico	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
65	3-metil-4-(5-metil-4-metoxifenil)-5-oxo-2H-piridin-6-carboxamida		0.34 g	0.21 g (Y=80%)	SOX	¹ H RMN (400M H ₂ , DMSO-d ₆) 10.56 (s, 1H), 9.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 7.22 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.60-3.62 (m, J=1.0, 8.9 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H).

Paso 6; 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 24)

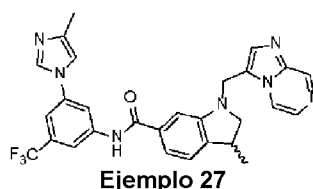
- 5 En un matraz se colocaron 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (36,7 mg, 0,250 mmol), Intermedio 36 (100 mg, 0,250 mmol), ácido acético (28,6 µl, 0,499 mmol), sulfato de magnesio (60,1 mg, 0,499 mmol) y DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2h. Transcurrido el tiempo, se añadió STAB (212 mg, 0,999 mmol). Se continuó removiendo hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y aq. Se añadió solución sat. de NaHCO₃. Después se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM:MeOH 9:1 para dar el compuesto del título (105 mg, 77%).
- 10

Ejemplo No.	Datos analíticos
24	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,65 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 4,63 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
	LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 2,14 min; m/z (M+1) = 532,16

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 24, etapa 1-6, partiendo del aldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 6 y la amina correspondiente en la etapa 5. En algunos casos, cuando la modificación implicaba la adición de isopropóxido de titanio(IV) o condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, preHPLC o cromatografía flash), dichos cambios se indicaban en la tabla.

Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
25		0.10 g	0.075 g (Y=66%)	FOC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 4.86 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.18 (s, J=1.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 1) t _R =2.30 min; m/z(M+1)=531.24
26		0.10 g	0.090 g (Y=63%)	FCC y prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.10 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J=1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.91 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.18 (s, J=1.0 Hz, 3H), 1.24-1.21 (m, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 1) t _R =1.95 min; m/z(M+1)=532.14
91		0.033 g alcohido STAB THOIPFA, AcOH, DCM	0.025 g (Y=52%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.66 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=0.7, 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Procedimiento 2) t _R =4.61 min; m/z(M+1)=453.3
92		0.033 g alcohido STAB THOIPFA, AcOH, DCM	0.026 g (Y=58%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.82 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =4.21 min; m/z(M+1)=453.3

Ejemplo 27; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (enantiómero único).



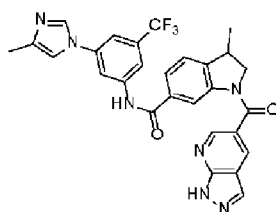
Paso 1; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 27)

Una cantidad del Ejemplo 26 racémico aislado (65 mg) se disolvió a 5 mg/ml en EtOH y después se purificó mediante HPLC quiral (separación quiral SFC) siguiendo el Método 18. Las fracciones combinadas del segundo enantiómero eluyente se evaporaron casi hasta sequedad en un rotavapor. Los sólidos resultantes se transfirieron a recipientes

finales con DCM que se eliminó bajo una corriente de aire comprimido a 35°C antes de almacenarse en una estufa de vacío a 35°C y 5mbar para obtener el compuesto del título (23,10 mg).

Ejemplo No.	Datos analíticos
27	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,81 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,96 min; m/z (M+1) = 532,20 Análisis quiral (SFC Método 19): t _R 10,43 min, ee 100%.

Ejemplo 28; Preparación de 3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 28.

El intermedio 36 (0,1 g, 0,250 mmol), ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (0,041 g, 0,250 mmol), TEA (69,6 µl, 500 mmol), TBTU (0,08 g, 0,250 mmol) se pusieron en un vial y se añadió DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche, después se aumentó la temperatura a 80 °C y se continuó agitando hasta el día siguiente. Se realizó la extracción con agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC DCM/MeOH; 9:1 y por HPLC preparativa eluyendo con ACN, H₂O + 0,05%NH₃ para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 11%).

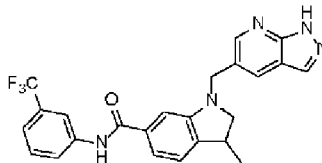
Ejemplo No.	Datos analíticos
28	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,96 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 4,34 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,91 min; m/z (M+1) = 545,97

El siguiente compuesto se preparó mediante amidación como se describe para el Ejemplo 28, etapa 1, partiendo del ácido correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 1.

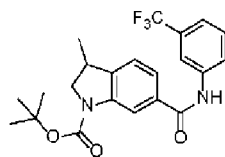
Ej. No.	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
29		0.10 g	0,120 (Y=88%)	g FCC	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,77 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 1) t _R = 1,95 min; m/z (M+1) = 546,15

Ejemplo 30; Preparación de 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

5

**Ejemplo 30****Paso 1; 3-metil-6-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato de terc-butil - Intermedio 37**

10

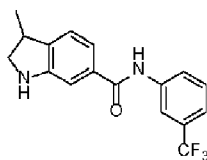


15 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilindolina-6-carboxílico (935 mg, 3,37 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (543 mg, 3,37 mmol) y DIPEA (3,53 ml, 20,23 mmol) en DCM anhidro (33,7 ml) se añadió T3P (3,01 ml, 5,06 mmol). La reacción se agitó a rt durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y esta mezcla se extrajo con DCM (2x20 ml). Los disolventes orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH, 95:5 para obtener el compuesto del título (560 mg, 39%).

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

25

Paso 2; 3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida - Intermedio 38

30

El intermedio 37 (560 mg, 1,332 mmol) se disolvió en DCM (13,32 ml) y se añadió TFA (0,924 ml, 11,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió solución sat. aq. de NaHCO₃. Después se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM:MeOH 99:1 para dar el compuesto del título (375 mg, 86%).

35

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,64 (td, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,04 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

40

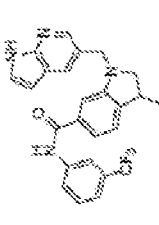
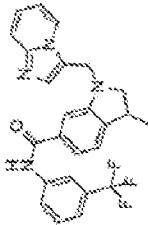
Paso 3; 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 30)

45 En un matraz se introdujeron 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (32,2 mg, 0,219 mmol) Intermedio 38 (70 mg, 0,219 mmol), ácido acético (25,02 µl, 0,437 mmol) sulfato de magnesio (52,6 mg, 0,437 mmol) y DCM (2185 µl). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2h. Transcurrido el tiempo, se añadió STAB (185 mg, 0,874 mmol). Se continuó removiendo hasta el día siguiente. La reacción se basificó con NaHCO₃. Se realizó la extracción con DCM. Después se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5 para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 89%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
30	¹ HMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,65 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 8) t _R = 2,91 min; m/z (M+1) = 452,15

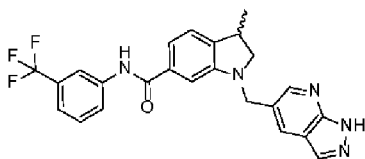
Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 30, etapa 1-3, partiendo del aldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente en la etapa 3.

5

Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
31		0,07g	0,055g (Y=55%)	FCC	¹ HMRN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 5) t _R = 3,0 min; m/z (M+1) = 452,11
32		0,07g	0,030g (Y=75%)	FCC	¹ HMRN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,83 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,86 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 8) t _R = 2,90 min; m/z (M+1) = 451,20
33		0,07g	0,030g (Y=81%)	FCC	¹ HMRN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 5) t _R = 1,84 min; m/z (M+1) = 451,12

Ejemplo 34; Preparación de 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (enantiómero único).

10

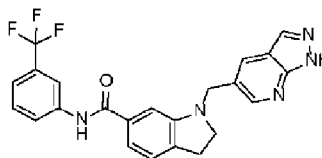
**Ejemplo 34**

Paso 1; 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 34)

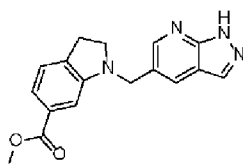
El compuesto del título se obtuvo como un único isómero mediante separación SFC preparativa quiral de 70 mg del Ejemplo 30 racémico. Tras la separación quiral preparativa, las fracciones combinadas del segundo enantiómero eluyente se evaporaron hasta sequedad utilizando un rotavapor para obtener el compuesto del título (11 mg, 15,6 %).

Ejemplo No.	Datos analíticos
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,4, 7,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H - parcialmente oscurecido por D ₂ O), 2,90 (t, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS (Método 2): t _R = 5,10 min, m/z 452,4 [M+H] ⁺ Análisis quiral (SFC Método 17): t _R = 1,8 min, ee 91,2%.

Ejemplo 35; Preparación de 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

**Ejemplo 35**

Paso 1; metil 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il)metil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 39



Se disolvieron indolina-6-carboxilato de metilo (1 g, 5,64 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (0,830 g, 5,64 mmol), ácido acético (0,646 ml, 11,29 mmol), sulfato de magnesio (1,358 g, 11,29 mmol) en DCM (56,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2h. Transcurrido el tiempo, se añadió STAB (2,392 g, 11,29 mmol). La agitación continuó durante toda la noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se realizó la extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con hexano/acetato de etilo 0-100% para obtener el compuesto del título (571 mg, 32,7 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H).

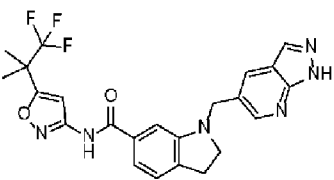
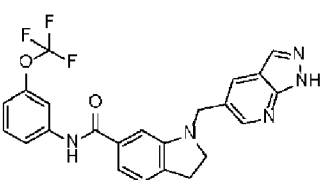
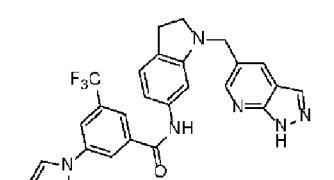
Paso 2; 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 35)

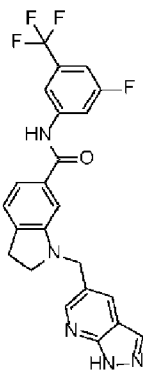
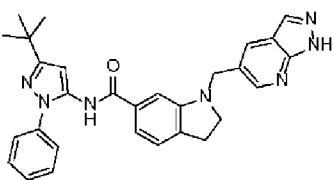
Se enfrió a -78°C una disolución de 3-(trifluorometil)anilina (85 µl, 0,681 mmol) en THF anhidro (1135 µl), bajo flujo de argón. A continuación, se añadió nBuLi (2,5 M en hexano) (272 µl, 0,681 mmol). La mezcla se agitó durante 25 minutos

y, a continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio 39 (70 mg, 0,227 mmol) en THF anhidro (1135 µl). La mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 h y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y se realizó la extracción con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5 para proporcionar el compuesto del título (77,4 mg, 77%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,64 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 8,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,36 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 9) t _R = 2,56 min; m/z (M+1) = 438,04

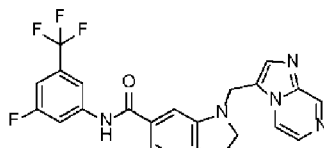
Los siguientes compuestos se prepararon mediante transamidación como se describe para el Ejemplo 35, etapa 1-2, partiendo de las aminas correspondientes adecuadas, comercialmente disponibles en la etapa 2.

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	de	Método de purificación	Datos analíticos
36		0.07 g	0,040 (Y=36,7%)	g	FCC seguido de HPLC de preparación	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,61 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Método 5) t _R = 3,03 min; m/z (M+1) = 471,74
37		0.07 g	0,073 (Y=70,5%)	g	FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,64 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 8) t _R = 2,74 min; m/z (M+1) = 454,12
38		0.10 g	0,093 (Y=66,8%)	g	FCC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,64 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,90 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 15) t _R = 5,65 min; m/z (M+1) = 518,13
39		0.07 g	0,077 (Y=74,1%)	g	Trituración con DCM,	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,64 (s, 1H), 10,51 (s,

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
				MeOH seguida de filtración	¹ H, 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 2,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 8) t _R =2,94 min; m/z (M+1)=456,13
40		0,07 g	0,020 (Y=17,5%)	g: preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,56 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,94 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H). LC-MS (ESI): (Método 8) t _R =2,62 min; m/z (M+1)=492,23

Ejemplo 41; Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida.

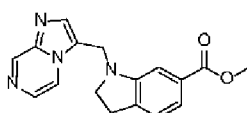
5



Ejemplo 41.

Paso 1; metil 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 40

10



15 Se colocaron clorhidrato de indolina-6-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,340 mmol), imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbaldehído (0,344 g, 2,340 mmol) y sulfato de magnesio (0,563 g, 4,68 mmol) en el matraz bajo argón. Se añadió DCM anhidro (23,40 ml) seguido de AcOH (0,268 ml, 4,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a RT. A continuación se añadió STAB (1,736 g, 8,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió solución acuosa al 10% de NaHSO₃. Esta mezcla se agitó durante 20 min y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaHSO₃ tres veces para eliminar el residuo del aldehído. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante FCC eluyendo con DCM/MeOH, 1:0 - 1:1 para dar el compuesto del título (0,319 g, 44,2 %).

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,81

(s, 1H), 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H).

Paso 2; N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 41)

La solución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,095 ml, 0,730 mmol) en THF anhidro (1,216 ml) se enfrió a -78°C. A continuación, se añadió nBuLi (2,5M en hexano) (0,243 ml, 0,608 mmol). La mezcla se agitó durante 25 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio 40 (0,075 g, 0,243 mmol) en THF anhidro (1,2 ml). La mezcla se agitó a -78°C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con ACN, H₂O + 0,05% NH₃ para dar el compuesto del título (0,061 g, 55 % de rendimiento).

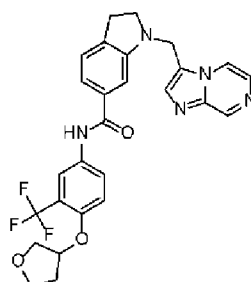
Ejemplo No.	Datos analíticos
41	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 8,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 5) t _R = 3,05 min; m/z (M+1) = 456,11

Los siguientes compuestos se prepararon mediante transamidación como se describe para el Ejemplo 41, etapa 1-2, partiendo de las aminas correspondientes adecuadas, comercialmente disponibles en la etapa 2.

Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
42		0,075g	0,061g (Y=57,3%)	Prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,36 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,25 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J=8,2 Hz, 2H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 5) t _R =2,75min, m/z(M+)=436,11
43		0,07g	0,035g (Y=34%)	Prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,34 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,25 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J=8,2 Hz, 2H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 16) t _R =2,83min, m/z(M+)=454,03
44		0,05g	0,046g (Y=60%)	Prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,43 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,25 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J=8,2 Hz, 2H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 14) t _R =2,15min, m/z(M+)=472,03
45		0,05g	0,058g (Y=76%)	Prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,31 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,24 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J=8,2 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 10) t _R =2,63min, m/z(M+)=471,26
46		0,07g	0,060g (Y=56,5%)	Prep HPLC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 10,18 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,1, 2,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,24 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J=8,2 Hz, 2H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 10) t _R =2,53min, m/z(M+)=468,02

Ejemplo 47; 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]indolina-6-carboxamida.

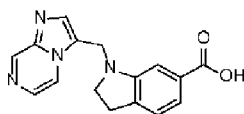
5



Ejemplo 47.

Paso 1; 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxílico - Intermedio 41

10



El intermedio 40 (68 mg, 0,21 mmol) y NaOH 1 N (0,6 ml) se agitaron durante 2 h a rt. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (65 mg, 100%).

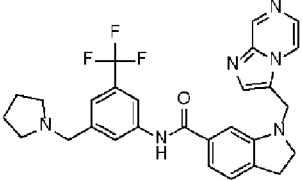
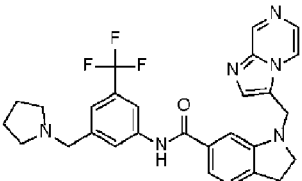
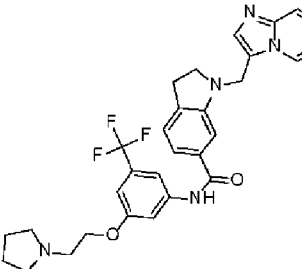
Paso 2; 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ylmetil)-N-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]indolina-6-carboxamida (Ejemplo 47)

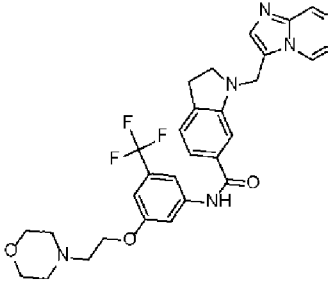
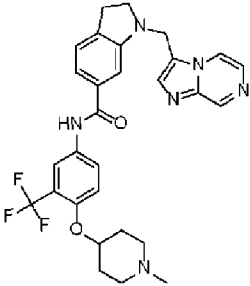
A una mezcla del Intermedio 41 (65 mg, 0,221 mmol) y HATU (100,8 mg, 0,26) en DMF (0,6 ml), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (85,68 mg, 129,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió el intermedio 16 (55 mg, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida y, a continuación, se concentró. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto fue purificado mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluido con ACN / H₂O (10 mM NH₄CO₃) para obtener el compuesto título (15,28 mg, 13.1%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
47	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=2,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,71 (dd, J=6,0, 8,0 Hz, 2H), 4,47 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,32 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,26 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J=8,2 Hz, 2H) LCMS (Método 2) t _R = 4,12min, m/z 524,3 [M+H] ⁺

Los siguientes compuestos se prepararon mediante amidación como se describe para el Ejemplo 47, etapa 1-2, partiendo de las aminas correspondientes adecuadas en la etapa 2.

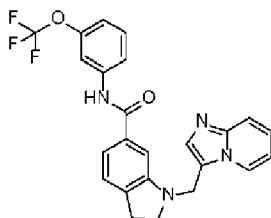
Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM (g)	Cantidad producto (rendimiento)	de	Método de purificación	Datos analíticos
48		0,060	0,013 (Y=19%)	g	preparación HPLC	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (1H, s), 9,11 (1H, dd, J=1,5 Hz), 8,50 (1H, dd, J=1,5, 4,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J=2,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,87 (1H, s), 7,73 - 7,70 (1H, m), 7,41 - 7,33 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,80 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,27 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,20 (6H, s) LCMS (Método 2) t _R = 2,93 min, m/z 495 [M+H] ⁺
49		0,100	0,010 (Y=13%)	g	preparación HPLC	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,37 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,24 (d,

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM (g)	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
					J=7.7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 4H) LCMS (Método 2) t_R = 3,13 min, m/z 537,3 [M+H] ⁺
50		0,10	0,012 (Y=16%)	g preparación HPLC	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,26 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,50 - 2,47 (m, 4H), 1,76 - 1,71 (m, 4H) LCMS (Método 2) t_R = 3,21 min, m/z 521,4 [M+H] ⁺
51		0,10	0,005 (Y=7%)	g preparación HPLC	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,26 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H) LCMS (Método 2) t_R = 3,09 min, m/z 495,3 [M+H] ⁺
52		0,04	0,007 (Y=31%)	g HPLC preparativa (Luna PhenylHexyl 212x150 mm, 10 μ m, 20-80% MeOH / H ₂ O (0.1% FA), 20 ml/min, RT) seguido de liofilización.	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,16 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 4H), 2,95 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 4H) LCMS (Método 2) t_R = 3,36 min, m/z 551 [M+H] ⁺

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM (g)	Cantidad producto de (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
53		0,04	0,009 (Y=12%)	g HPLC preparativa (Sunfire C18 19x150 mm, 10 µm, 5-60% ACN / H ₂ O (0.1% FA), 20 ml/min, RT).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4H), 3,26 (t, J=10,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,53- 2,51 (m, 4H) LCMS (método 2) t _R = 3,24min, m/z 567 [M+H] ⁺
54		0,06	0,007 (Y=5%)	g prep HPLC sal de formiato	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,62 - 4,56 (m, 1H), 3,26 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,95 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 2H). One. LCMS (Método 2) t _R = 3,17min, m/z 551,4 [M ⁺ H] ⁺ .

Ejemplo 55; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida

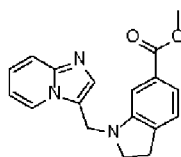
5



Ejemplo 55.

10

Paso 1; metil 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-ilmetil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 42



- 5 Se colocaron en un matraz 1 g de metil indolina-6-carboxilato (5.64 mmol), 0.825 g de imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído (5.64 mmol), 0.646 ml de ácido acético (11.29 mmol), 1.358 g de sulfato de magnesio (11.29 mmol) y 56.4 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregó STAB (2.392 g, 11.29 mmol). La agitación continuó al día siguiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 . Se realizó la extracción con DCM. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5 para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 43%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H).

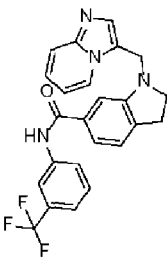
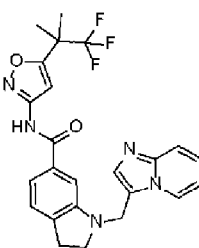
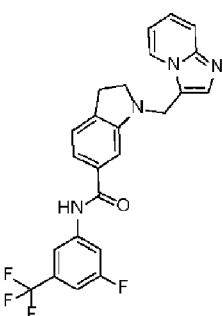
15 **Paso 2; 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil) indolina-6-carboxamida (Ejemplo 55)**

- Se enfrió a -78°C una disolución de 3-(trifluorometoxi)anilina (121 mg, 0,683 mmol) en THF anhidro (1139 μl). A continuación, se añadió nBuLi (2,5M en hexano) (228 μl , 0,569 mmol). La mezcla se agitó durante 25 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio 42 (70 mg, 0,228 mmol) en THF anhidro (1139 μl). La mezcla se agitó a -78°C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM a la mezcla de reacción. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH 95:5 para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 84%).

Ejemplo No	Datos analíticos
55	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,21 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 1) $t_R = 2,23$ min; m/z ($M+1$)=453,12

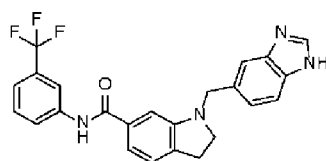
- 30 Los siguientes compuestos se prepararon mediante transamidación como se describe para el Ejemplo 55, etapa 1-2, partiendo de las aminas correspondientes adecuadas, comercialmente disponibles en la etapa 2.

Ejemplo No.	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	de	Método de purificación	Datos analíticos
56		0.07 g	0,045 (Y=41%)	g	FCC	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,21 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 5) $t_R = 1,94$ min; m/z ($M+1$)=471,06
57		0.07 g	0,068 (Y=68%)	g	FCC	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H).

Ejemplo No.	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	de	Método de purificación	Datos analíticos
						LC-MS (ESI): (Método 1) t_R =2,16 min; m/z (M+1)=437,13
58		0.07 g	0,025 (Y=23%)	g	preparación HPLC	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 8,40 - 8,34 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 7,3, 6,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,91 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Método 1) t_R =2,14 min; m/z (M+1)=470,12
59		0.07 g	0,025 (Y=23%)	g	FCC	$^1\text{NMRH}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,61 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 5) t_R =1,85 min; m/z (M+1)=455,06

Ejemplo 60; Preparación de 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

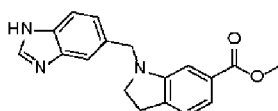
5



Ejemplo 60

10

Paso 1; metil 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 43



15

Se colocaron clorhidrato de indolina-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 7,02 mmol), 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (1,026 g, 7,02 mmol) y sulfato de magnesio (1,690 g, 14,04 mmol) en el matraz bajo argón. Se añadió DCM anhidro (46,8 ml) seguido de AcOH (0,804 ml, 14,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a RT. A continuación se añadió STAB (5,21 g, 24,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se

20

diluyó con DCM y se añadió solución acuosa al 10% de NaHSO₃. Esta mezcla se agitó durante 20 min y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaHSO₃ tres veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con DCM/MeOH, 1:0 - 1:1. El sólido obtenido se trituró con agua para dar el compuesto del título (1,068 g, 49,5 % de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 2,97 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

Paso 2; 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil) indolina-6-carboxamida (Ejemplo 60)

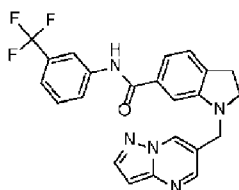
Se enfrió a -78°C una solución de 3-(trifluorometil)anilina (0,091 ml, 0,732 mmol) en THF anhidro (1,220 ml). A continuación, se añadió nBuLi (2,5M en hexano) (0,244 ml, 0,610 mmol). La mezcla se agitó durante 25 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio 43 (0,075 g, 0,244 mmol) en THF anhidro (1,2 ml). La mezcla se agitó a -78°C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con ACN, H₂O + 0,05% NH₃ para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, 41,3 % de rendimiento).

Ejemplo No	Datos analíticos
60	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,20 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 8,09 - 7,98 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 10) t _R = 1,81 min; m/z (M+1) = 437,05

Los siguientes compuestos se prepararon mediante transamidación como se describe para el Ejemplo 60, etapa 1-2, partiendo de las aminas correspondientes adecuadas, comercialmente disponibles en la etapa 2.

Ejemplo No	Estructura	Cantidad SM	Cantidad producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos analíticos
61		0.07 g	0,032 g (Y=31%)	preparación HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 10) t _R = 1,88 min; m/z (M+1) = 453,07
62		0.075 g	0,061 g (Y=55%)	Prep HPLC	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 3,39 (t, 3H), 2,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Método 10) t _R = 1,99 min; m/z (M+1) = 454,79

Ejemplo 63; Preparación de 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida



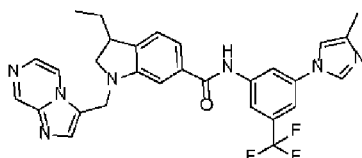
Ejemplo 63

Paso 1; 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil) indolina-6-carboxamida (Ejemplo 63)

A una solución de pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbaldehído (24 mg, 0,163 mmol), N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (50 mg, 0,163 mmol), obtenida como se describe en el Ejemplo 32, paso 1-2, a partir de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-indolina-6-carboxílico, en MeOH (5 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (139 mg, 0,489) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaBH₃CN (26 mg, 0,407 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se filtró a través de celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con ACN / H₂O (0,1% FA) para dar el compuesto del título (15 mg, 39%).

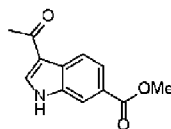
Ejemplo No	Datos analíticos
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,37 (s, 1H), 9,17 - 9,16 (m, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,75 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,42 (t, J=8,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J=8,3 Hz, 2H). LCMS (Método 2): t _R = 5,10 min, m/z 438,3 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 64; Preparación de 3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.



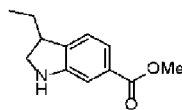
Ejemplo 64

Paso 1: Metil 3-acetil-1H-indol-6-carboxilato - Intermedio 66



A una suspensión de cloruro de aluminio (9,13 g, 68,5 mmol, 2,40 eq) y cloruro de acetilo (2,4 ml, 34,3 mmol, 1,20 eq) en DCM (100,00 ml) se añadió indol-6-carboxilato de metilo (5,00 g, 28,5 mmol, 1,00 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (x3) (fue necesario filtrar a través de Celite). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título (1,19 g, 18%).

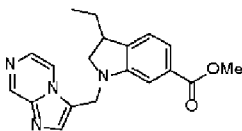
LCMS (Informe Método 21) t_R=1,04 min, m/z (M+1)= 218,1
Paso 2: Metil 3-etilindolina-6-carboxilato - Intermedio 67



Se añadió trietilsilano (14 ml, 90,3 mmol, 18,0 eq) a una suspensión del intermedio 66 (1,09 g, 5,02 mmol, 1,00 eq) en TFA (16 ml, 0,214 mol, 42,6 eq) y la mezcla se agitó durante 18h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre solución de NaHCO₃ y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC eluyendo con EtOAc al 50% en ciclohexano para dar el compuesto del título (0.31 g, 29%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,01 - 0,96 (m, 3H).

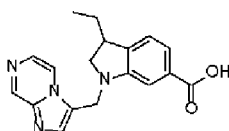
Paso 3: Metil 3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 68



Se añadió STAB (613 mg, 2,89 mmol, 2,00 eq) a una mezcla de imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbaldehído (266 mg, 1,81 mmol, 1.25 eq), el intermedio 67 (297 mg, 1,45 mmol, 1,00 eq), ácido acético (15 uL) y sulfato de magnesio (697 mg, 5,79 mmol, 4,00 eq) en DCM (5,00 ml) y la mezcla se agitó durante 5h. La mezcla se particionó entre solución de NaHCO₃ y DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC eluyendo con 1% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (382 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,08 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,78 (m, 1H), 7,53 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,35 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 3,92 - 3,91 (s, 3H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H).

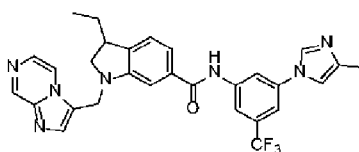
Paso 4: Ácido etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxílico - Intermedio 69



Se añadió LiOH (54 mg, 2,27 mmol, 2,00 eq) a una disolución del Intermedio 68 (382 mg, 1,14 mmol, 1,00 eq) en MeOH (2,00 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 64h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl (1M; 2,27 ml, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se liofilizó. El material resultante se purificó por FCC sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-100% DCM/ MeOH 1:5 en DCM) para dar el compuesto del título (249 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,69 - 8,67 (m, 1H), 8,21 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,93 (t, J=8,1 Hz, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 3H).

Paso 5; 3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida-Intermedio 70



Se añadió cloruro de tionilo (0,79 ml, 10,9 mmol, 50,0 eq) al intermedio 69 (70 mg, 0,217 mmol, 1,00 eq), y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se llevó a sequedad al vacío para dar el cloruro ácido intermedio. El material se

suspendió en DCM (2 ml) y se añadió 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (105 mg, 0,434 mmol, 2,00 eq).00 eq) y la mezcla se agitó durante 20 minutos y se dejó toda la noche. La mezcla se llevó a sequedad al vacío y el residuo se pasó por un cartucho SCX-2 (10 g) y se eluyó con MeOH (30 ml), seguido de solución de amoníaco metanólico 2 M (50 ml). El eluyente de la solución de amoníaco se combinó y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio el compuesto del título (7,96 mg, 6,7%).

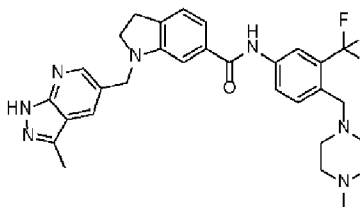
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,49 - 8,47 (m, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 - 7,50 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J=15,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 3H).

Paso 6: 3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 64)

El Ejemplo 64 se obtuvo como enantiómero único (2^o eluido) ejecutando una purificación SFC quiral preparativa (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-C con una ejecución isocrática de 40/60 IPA (0,1% de dietilamina) / heptano a 1,0 ml/min) sobre la mezcla racémica del Intermedio 70.

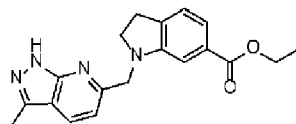
Ejemplo No	Datos analíticos
64	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,31 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J=15,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,96 (dd, J=7,5, 8,7 Hz, 1H), 2,20 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Método 2) t _R =3,64 min; m/z (M+1)= 546,5 Análisis quiral (DFC, Método descrito anteriormente): t _R 9,8 min, ee >99,9%.

Ejemplo 65; Preparación de 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 65

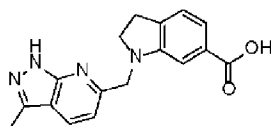
Paso 1; Etil 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-il)metil)indolina-6-carboxilato - Intermedio 71



Se añadió STAB (1108 mg, 5,23 mmol, 2,00 eq) a una mezcla de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (527 mg, 3,27 mmol, 1,25 eq), indolina-6-carboxilato de etilo (500 mg, 2,61 mmol, 1,00 eq), ácido acético (15 uL) y sulfato de magnesio (1259 mg, 10,5 mmol, 4,00 eq) en DCM (15,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La mezcla se particionó entre solución de NaHCO₃ y DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título (785 mg, 89%).

LCMS (Método 21) t_R=1,41 min, m/z (M+1)= 337,2

Paso 2; ácido 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)metil)indolina-6-carboxílico - Intermedio 72



5 Se añadió NaOH (192 mg, 4,80 mmol, 2,13 eq) a una solución del intermedio 71 (758 mg, 2,25 mmol, 1,00 eq) en MeOH (10,00 ml) y agua (0,50 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 64h. La mezcla se enfrió a rt y se añadió gota a gota HCl 1 M (4,8 ml, 4,80 mmol, 2,13 eq) dando lugar a la precipitación de un sólido que se filtró y lavó con acetona (4 ml) para dar el compuesto del título (652 mg, 94%).
LCMS (Método 21) t_R 0,77 min, m/z (M+1) = 309,2

10 **Paso 3;** **1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida (Ejemplo 65)**

15 A una mezcla del intermedio **72** (50 mg, 0,162 mmol) y HATU (74 mg, 0,194 mmol) en DMF (concentración 0,1M) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (84 μ L, 0,480 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)anilina (53 mg, 0,195 mmol eq). La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II de 5 g preacondicionado con MeOH, se lavó con MeOH y después se liberó con 2 M NH_3 /MeOH. El eluyente 2 M NH_3 /MeOH se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10 μ m 40-100% MeOH/H₂O (10mM NH_4HCO_3), 20 ml/min, RT) dio el compuesto del título (33,59 mg, 36%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
65	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 13,21 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 2H), 8,04 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 7H), 2,17 (s, 3H). LCMS (Método 2) t_R = 3,52 min, m/z (M+1) = 564,5

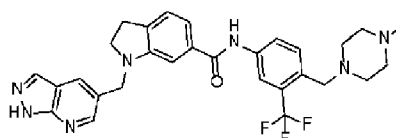
25 Los siguientes compuestos se prepararon mediante amidación como se describe para el ejemplo 65, etapa 1-3, usando la amina sintetizada previamente o disponible comercialmente en la etapa 3. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes de acoplamiento (por ejemplo, TCFH y metilimidazol), disolventes o condiciones de purificación cromatográfica, se informaba de tales cambios en la tabla.

Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
60		0,050g de intermedio 72 1,2eq. amina	0,370g, 71-0%	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 3,55 (c, J=2,0 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,36 (c, J=6,3 Hz, 2H), 2,58 (c, J=6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34-1,33 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R = 3,54 min, m/z (M+) ⁺ = 535,3
61		0,050g de intermedio 72 1,2eq. amina 1-metilpirrolidina sua TCT 1 DMF	0,078g, 71-23%	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 3,55 (c, J=2,0 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,36 (c, J=6,3 Hz, 2H), 2,58 (c, J=6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34-1,33 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R = 4,52 min, m/z (M+) ⁺ = 448,3
68		0,050g de intermedio 72 1,2eq. de amina	0,077g, 71-18%	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 3,55 (c, J=2,0 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,36 (c, J=6,3 Hz, 2H), 2,58 (c, J=6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34-1,33 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R = 3,55 min, m/z (M+) ⁺ = 534,3
69		0,050g de intermedio 72 1,2eq. de amina	0,077g, 71-18%	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,22 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 3,54 (c, J=2,0 Hz, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,36 (c, J=6,3 Hz, 2H), 2,58 (c, J=6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34-1,33 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R = 3,33 min, m/z (M+) ⁺ = 509,3
70		0,050g de intermedio 72 1eq. amina	0,078g, 71-22%	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 3,51 (c, J=2,0 Hz, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,36 (c, J=6,3 Hz, 2H), 2,58 (c, J=6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,34-1,33 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R = 3,43 min, m/z (M+) ⁺ = 505,3

(Continuado)

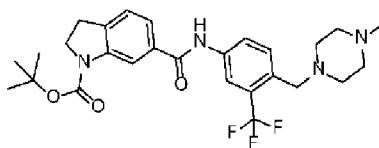
Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad SM	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
71		0,036g de intermedio 72 1,1 Eq. de amina	0,003g (Y=5%)	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.21 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 2H); LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =4.33min, m/z(M+1)=453.4
72		0,086g de intermedio 72 1,1 eq. de amina TCFH 1 metilimidazol a DMF	0,076 (Y=47%)	Prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 6H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H); LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3.13min, m/z(M+1)=578.4
73		0,086g de intermedio 72 1,1 eq. de amina TCFH 1 metilimidazol a DMF	0,006g (Y=7%)	Prep HPLC, SCX	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.21 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.00 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3.35min, m/z(M+1)=566.2
74		0,05g de intermedio 72 1,1 eq. de amina TCFH 1 metilimidazol a DMF	0,02g (Y=26%)	Prep HPLC, SCX	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.21 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); LCMS (Procedimiento 2) t _R 3.28min, m/z578.2(M+H) ⁺

Ejemplo 75; Preparación de 1-((1H-pirazo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.



Ejemplo 75.

Paso 1; terc-butil 6-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-trifluorometil)fenil)carbamoil)indolina-1-carboxamida - Intermedio 73



- 5 A una suspensión de ácido 1-terc-butoxicarbonilindolina-6-carboxílico (1,00 g, 3,80 mmol) y 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)anilina (1.25 g, 4,56 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1-metilimidazol (1,1 ml, 13,3 mmol) y TCFH (1,60 g, 5,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 24h. La mezcla se repartió entre salmuera (3x10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por FCC eluyendo con 10% de NH₃/MeOH 2M en DCM para dar el compuesto del título (2,22 g, 100%).
- 10 LCMS (Método 21) t_R = 1,72 min, m/z (M+1) = 519

- Los siguientes intermedios se prepararon mediante amidación como se describe para el intermedio 73, etapa 1 usando aminas apropiadas, comercialmente disponibles o previamente sintetizadas. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes de acoplamiento (por ejemplo, TCFH y 1-metilimidazol sustituidos por HATU y DIPEA), disolventes (DMF sustituido por ACN) o condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, prepHPLC o cromatografía flash), dichos cambios se indicaron en la tabla.
- 15

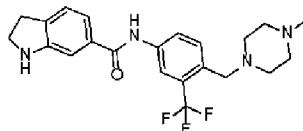
Núm. de intermedio	Nombre de intermedio	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
74	tert-butyl 6-((2-(tert-butyl)isoxazol-5-yl)carbamoyl)indolina-1-carboxilato		0,025g 1,4 amina	0,02g (Y=54%)	FCC	LCMS (Procedimiento 27): RT=1,68 min, molM+1=369,4
75	tert-butyl 6-((2-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-5-(difluoromethyl)piridil-4-yl)carbamoyl)indolina-1-carboxilato		0,05g 1eq. Intermediario N ACN	0,054g (Y=34%)	FCC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,98 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (dd, J=1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,19-3,02 (m, 10H), 2,27 (m, 3H), 1,53 (brs, 9H)
76	tert-butyl 6-((2-(difluoromethyl)-5-(difluoromethyl)piridin-4-yl)carbamoyl)indolina-1-carboxilato		0,05g 1eq. Intermediario N ACN	0,07g (Y=53%)	FCC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,99 (t, J=9,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J=9,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,54 (s, 9H)
77	tert-butyl 6-((5-(difluoromethyl)piridin-3-yl)carbamoyl)indolina-1-carboxilato		0,75g 1,05eq. amina ACN	1,08g (Y=81%)	FCC	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): 10,74 (s, 1H), 8,19 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 6,22 (brs, 1H), 7,59 (dd, J=1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J=9,8 Hz, 2H), 3,15 (t, J=9,7 Hz, 2H), 1,53

(Continúa)

Núm. de intermediario	Nombre de intermediario	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
78	tert-butil (R)-6-((3-((2-(6-aminopropil)propano-1-il)-metil)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamazepin-9-ilo)-1-carboxilato		0.3g 1.05eq. intermediario 6 ACN	0.1g (Y= 18%)	FCC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.52-8.22 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.60-2.84 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.42 (dd, J=5.6, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).
79	tert-butil 6-((3-((2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)benzocarbonyl)indolina-1-carboxilato		0.15g 1eq. intermediario 1 HATU, 4g Et PEA/DMF	0.1g (Y=27%)	FCC	Sin datos.

Etapa 2; N-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)indolina-6-carboxamida (Intermedio 80).

5



10

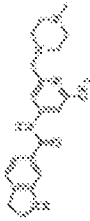
Se añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml, 42,8 mmol) a una solución del intermedio 73 (2,22 g, 4,28 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 4h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se pasó por un cartucho SCX-2 (25 g) y se eluyó con MeOH (30 ml), seguido de solución metanólica 2 M de amoníaco (50 ml). El eluyente de la solución de amoníaco se concentró al vacío para dar un residuo que se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título (1,47 g, 82%).

15

¹NMRH (400 MHz, DMSO) δ 10,28 - 10,26 (m, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,01 (dd, J=1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,16 - 7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (dt, J=1,4, 8,6 Hz, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 8H), 2,16 - 2,15 (m, 3H)

20

Los siguientes intermedios se prepararon mediante escisión ácida como se describe para el intermedio 80, etapa 2. Este procedimiento puede implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba condiciones de purificación cromatográfica (por ejemplo, preHPLC o cromatografía flash), dichos cambios se indicaron en la tabla.

Núm. de intermedio	Nombre de intermediario	Estructura	Cantidad de reactante	Cantidad de producto (rendimiento)	Procesamiento de purificación	Datos analíticos
2.1	N-(2-(4-(benzotriazol-5-ylideno)-6-carboximidazolidina-6-carboxamida		0.985 g	0.46 g (Y=55%)	Sim purificación	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.95 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.46 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.5 Hz, 2H), 1.29-1.27 (s, 3H).
2.2	N-(2-(4-metilpiperidin-1-il)-metil)-5-(difluorometil)piridin-4-ylidena-6-carboxamida		0.05 g	0.02 g (Y=49%)	SCX	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (d, J=1.5, 6.6 Hz, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.17 (s, 3H).
2.3	N-(2-(3-dimetilamino)-metil)-5-(difluorometil)piridin-4-ylidena-6-carboxamida		0.07 g	0.02 g (Y=33%)	SCX	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.56 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (d, J=1.7, 9.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).
2.4	(2S)-N-(2-(3-dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(difluorometil)piridin-4-ylidena-6-carboxamida		0.11 g	0.09 g (Y=89%)	SCX	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.87 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.49 (s, J=9.1 Hz, 2H), 2.98 (s, J=9.1 Hz, 2H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.39 (d, J=8.9, 7.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.59-1.59 (m, 1H).

(Continuado)

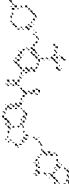
Núm. de intermedio	Nombre de intermedio	Estructura	Cantidad de reagentes	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
85	N-(5-órfano-metilpiridin-3-ildinolina-6-carboxamida		1g	0,57 g (Y= 65%)	SCX	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 10.55 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=0.6, 1.9 Hz, 1H), 8.65-8.51 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.43 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 2H), 0.98 (s, J=8.6 Hz, 2H)
86	N-(5-12-órfano-1-ylidene-5-órfano-metilpiridin-6-carboxamida		0.1g	0.04 g (Y= 50%)	FCC	LCMS (Procedimiento 22) t _R : 1.69 min, m/z (M ⁺)= 420.3

Paso 3; 1-((1H pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil-N (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida, Ejemplo 75

- 5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50,4 mg, 0,238 mmol) a una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (22 mg, 0,149 mmol), Intermedio 80 (50 mg, 0,119 mmol), ácido acético (0,0001 mmol, 7 µL eq) y MgSO₄ (117,32 mg, 0,476 mmol) en DCM (15,00 ml) y la mezcla se agitó durante a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó consumo del material de partida. La mezcla se particionó entre NaHCO₃(aq) saturado y DCM, y se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El
- 10 producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa (Xbridge Phenyl 19x150 mm, 10 µm, 40-100% MeOH/H₂O [10 mM NH₄CO₃], 20 mL/min, temperatura ambiente), obteniéndose el compuesto titular (50 mg, 76%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
75	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 13,65 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (dd, J=1,9, 8.4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,99 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 8H), 2,17 (s, 3H)
	LC-MS (ESI): (Método 2)
	t _R =3,46 min; m/z (M+1)= 550,2

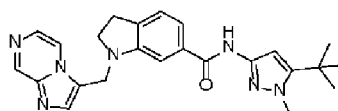
- 15 Los siguientes compuestos se prepararon mediante aminación reductora como se describe para el Ejemplo 75, etapa 1-3, partiendo del intermedio correspondiente descrito en la etapa 2 y el carbaldehído correspondiente adecuado, disponible comercialmente o sintetizado en la etapa 3. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones. En algunos casos, cuando la modificación implicaba agentes reductores (por ejemplo, STAB substituyó a NaBH₃CN), disolventes (DCM sustituido por MeOH) uso de isopropóxido de titanio(IV) o condiciones de purificación cromatográfica
- 20 (por ejemplo, prepHPLC o cromatografía flash), dichos cambios se indicaron en la tabla.

Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
76		0.04 g	0.033 g (Y: 62%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.32 (s, 1H), 9.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=0.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.42 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.43-2.33 (m, 8H), 2.18-2.16 (m, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3.54 min, m/z(M+1)=550.4
77		0.06 g	0.04 g (Y=54%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.28 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.39-2.34 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =2.67 min, m/z(M+1)=551.2
78		0.030 g	0.024 g (Y: 54%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.88-13.84 (m, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H) (CH ₃) ₃ C. LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =4.60 min, m/z(M+1)=417.2
79		0.050 g	0.050 g (Y: 58%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11.71 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.45 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =4.23 min, m/z(M+1)=417.2

(Continuado)					
Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad de reactante	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
80		0,05g	0,009g (Y=31%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,23 (m, 1H); 11,72-11,68 (m, 1H); 8,55 (d, J=2,0 Hz, 1H); 8,20 (d, J=1,9 Hz, 1H); 7,95 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,32 (dd, J=1,6, 7,6 Hz, 1H); 7,20 (d, J=7,7 Hz, 1H); 6,41 (s, 1H); 4,59 (s, 2H); 2,98 (t, J=8,3 Hz, 2H); 1,30-1,29 (m, 8H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =4,72min; m/z(M+1)=431,2
81		0,02g NaBH ₄ ON, Ti(OiPr) ₄ , AcOH alcoholico DCMMeOH	0,009g (Y=31%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H); 10,72 (s, 1H); 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1H); 8,26 (d, J=1,8 Hz, 1H); 8,20 (d, J=1,8 Hz, 1H); 8,16 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,34-7,28 (m, 2H); 7,23 (d, J=7,5 Hz, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,40-3,35 (m, 2H); 3,00 (t, J=8,4 Hz, 2H); 2,49-2,36 (m, 8H); 2,18 (s, 3H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3,48min; m/z(M+1)=555,4
82		0,02g NaBH ₄ ON, Ti(OiPr) ₄ , AcOH alcoholico DCMMeOH	0,006g (Y=21%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,23 (s, 1H); 10,69 (s, 1H); 8,55 (d, J=2,0 Hz, 1H); 8,27 (d, J=1,9 Hz, 1H); 8,20 (d, J=1,8 Hz, 1H); 8,17 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,35-7,30 (m, 2H); 7,24 (d, J=7,5 Hz, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,40-3,34 (m, 2H); 3,00 (t, J=8,3 Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,05 (s, 6H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3,35min; m/z(M+1)=510,5
3		0,05g STAB Ti(OiPr) ₄ , AcOH alcoholico DCM	0,04g (Y=43%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 11,45 (d, J=1,4 Hz, 1H); 10,59 (s, 1H); 9,23 (d, J=2,3 Hz, 1H); 8,70 (m, 1H); 8,54 (m, 1H); 8,24 (d, J=2,0 Hz, 1H); 8,01 (d, J=1,9 Hz, 1H); 7,36 (d, J=2,4 Hz, 1H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,35 (t, J=8,4 Hz, 2H); 2,98 (t, J=8,4 Hz, 2H); 2,12 (s, 6H). LC-MS(ESI): (Procedimiento 2) t _R =3,59min; m/z(M+1)=495,4

Continuado					
Núm. de ejemplo	Estructura	Cantidad de reagente	Cantidad de producto (rendimiento)	Procedimiento de purificación	Datos analíticos
84		0,09 g STAB Ti(OiPr) ₄ AcOH, alcoholito DCM	0,035 g (Y=29%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 13,21 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,81 (d, J=14,8 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,37 (t, J=8,1 Hz, 2H), 3,00 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,84-2,67 (m, 3H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,40 (dd, J=6,4, 8,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 5H), 1,84-1,85 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 1H), 3H de LC-MS(ESI); (Procedimiento 2): t _R =3,03min, m/z(M+1)=579,4
85		0,016 g NaBH ₄ /CN, Ti(OiPr) ₄ , alcoholito MeOH	0,008 g (Y=42%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,28 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,7 Hz, 3H), 7,22 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,93 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 4H); LC-MS(ESI): (Procedimiento 2): t _R =3,88min, m/z(M+1)=585,2
86		0,05 g NaBH ₄ /CN, Ti(OiPr) ₄ , alcoholito MeOH	0,01 g (Y=27%)	prep HPLC	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,29 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,75 (dd, J=1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 3H), 7,90 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,30 (d, J=8,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,43-2,41 (m, 4H), 2,35-2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); LC-MS(ESI): (Procedimiento 2): t _R =3,44min, m/z(M+1)=550,5

Ejemplo 87; Preparación de N (5-(terc-butil)-1-metil -1H-pirazol-3-il) -1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida:



Ejemplo 87

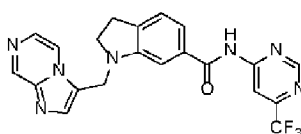
El intermedio 41 (40%, 100 mg, 0,136 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (6,42 mmol, 0,46 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno y se volvió a concentrar para dar el cloruro de acilo intermedio.

A una solución de 5-terc-butil-1-metil-pirazol-3-amina (31 mg, 0,204 mmol), en piridina (concentración 0,1 M), se añadió el cloruro de acilo. La mezcla de reacción se agitó a 40°C hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en MeOH (1ml) y se cargó en un cartucho SCX-2 (5g), que se lavó con MeOH. El compuesto se liberó con amoníaco metanólico (2M) y la solución básica se evaporó. La purificación mediante

HPLC preparativa en fase inversa Sunfire C18 19x150mm, 10um 20-80% acetonitrilo / agua (10mM NH₄HCO₃), 20ml/min, RT seguida de liofilización dio el compuesto del título (3,3 mg, 6%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J=1,5, 4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=1,4, 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J=8,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H) LCMS (Método 2) t _R =3,50 min, m/z (M+1)= 430,3

5 **Ejemplo 88; Preparación de 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(6-trifluorometil)pirimidin-4-il)indolina-6-carboxamida.**

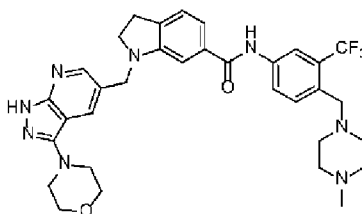


10 **Ejemplo 88**

- 15 Se añadió cloruro de tionilo (0,40 ml, 5,44 mmol, 40,0 eq) al intermedio 41 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se llevó a sequedad al vacío y el residuo se suspendió en DCM seco (2,00 ml). En un matraz separado se añadió gota a gota 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,30 ml, 0,299 mmol, 2,20 eq) se añadió gota a gota a una solución de 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (27 mg, 0,163 mmol, 1,20 eq) en tetrahidrofurano seco (2,00 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió gota a gota a la suspensión de cloruro ácido a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se pasó por un cartucho SCX-2 (10 g) y se eluyó con MeOH (30 ml), seguido de solución de amoníaco metanólico 2 M (20 ml). El eluyente de la solución de amoníaco se combinó y se concentró al vacío. El residuo (113 mg) se disolvió en 9:1 DMSO:agua (1,0 ml) y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Phenyl 19x150mm, 10um 40-100% MeOH / H₂O (10mM NH₄CO₃), 20 ml/min) para dar el compuesto del título (13,04 mg, 21,04%).

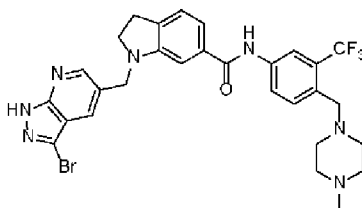
Ejemplo No.	Datos analíticos
88	¹ NMRH (400 MHz, DMSO) δ 11,61 - 11,58 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5, 4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,57 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H). LC-MS (ESI): (Método 2) t _R = 4,19 min; m/z (M+1)= 440

30 **Ejemplo 89; Preparación de N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]indolina-6-carboxamida.**



35 **Ejemplo 89**

Paso 1; 1-[(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]indolina-6-carboxamida - Intermedio 87



A una disolución del intermedio 54 (74 mg, 0,33 mmol, 1,1 eq) en DCM (concentración 0,1 M) se añadió el intermedio 80 (125 mg, 0,30 mmol, 1 eq), isopropóxido de titanio(IV) (170,53 mg, 0,060 mmol) y ácido acético (63 μ L, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió STAB (127,16 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó el consumo del material de partida para dar el intermedio 87 (180 mg, 0,229 mmol, 77%). Se lleva al siguiente paso sin más purificación.

LCMS (Método 22): t_R = 1,69 min, m/z (M+1) = 628/630

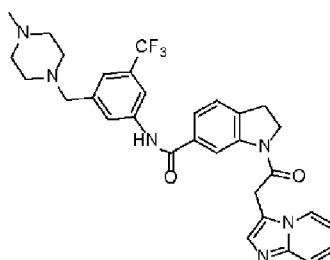
Paso 2: N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]indolina-6-carboxamida (Ejemplo 75)

Una disolución del intermedio 87 (80%, 70 mg, 0,0891 mmol) y morfolina (0,0086 ml, 0,0980 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 ml) se roció con N_2 . Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1M (0,45 ml, 0,446 mmol) y la solución resultante se desgasificó antes de añadir RuPhos Pd G3 (7,5 mg, 8,91 μ mol, 0,1000 eq). La mezcla se tapó y se calentó a 80°C durante 1 h. Esta muestra se enfrió a temperatura ambiente y se templó con H_2O (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 19x150mm, 10 μ m 5-60% ACN / H_2O (0,1% FA), 20ml/min, RT). El material resultante se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se aplicó a un cartucho SCX de 2 g. El cartucho se lavó con 50:50 MeOH:DCM y el producto se eluyó posteriormente con 1N NH_3 en MeOH (20 ml). El disolvente se evaporó a alto vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 21%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
89	1NMRH (400 MHz, DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,78 (dd, J=4,7, 4,7 Hz, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,96 (dd, J=8,3, 8,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,12 (m, 11H) LCMS (Método 2) t_R 3,43 min, m/z (M+1) 635,42

Compuestos comparativos de nueva síntesis que tienen un enlazador -C(O)CH₂- entre el anillo de indolina y el grupo Hy en lugar de un enlazador -C(O)- o CH₂-, ya sea cuando L₁ es -C(O)NH- o -NHC(O)-.

Ejemplo C1: 1-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida



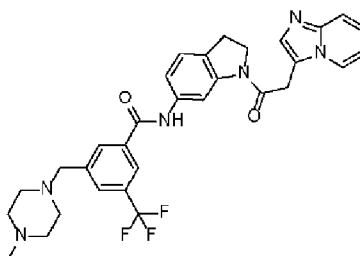
Ejemplo C1

Se disolvió ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acético (0,042 g, 0,239 mmol) en DMF (2,4 ml) y después se añadieron TBTU (0,077 g, 0,239 mmol), TEA (0,067 ml, 0,478 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió el intermedio 25 (0,1 g, 0,239 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, después se separaron las fases, la capa orgánica se lavó con salmuera (2x15 ml), se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo se trituró con una mezcla de pentano y DCM 97/3. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con ACN+0,1%NH₃, H₂O+0,1%NH₃ para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 19%).

Ejemplo No	Datos analíticos
C1	¹ NMRH (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 6,92 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (d, J = 27,0 Hz, 8H), 2,14 (s, 3H). 2 protones están ocultos bajo el agua. LC-MS (ESI): (Método 3) t _R = 2,95 min; m/z (M+1)= 576,9

Ejemplo C2: N-(1-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida



Ejemplo C2

Se disolvieron ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acético (37,9 mg, 0,215 mmol), Intermedio 29 (90 mg, 0,215 mmol) y TEA (0,060 ml, 0,430 mmol) en DMF (0,2 ml) y DCM (0,6 ml), y después se añadió TBTU (69,1 mg, 0,215 mmol). La reacción se llevó a cabo a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua (1×5ml) y salmuera (1×5ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El material crudo se purificó por FCC eluyendo con DCM/MeOH, de 100:0 a 80:20 para obtener el compuesto del título (83 mg, 67%).

Ejemplo No.	Datos analíticos
C2	¹ NMRH (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,91 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,37 (s, 8H), 2,18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Método 3) t _R = 2,96 min; m/z (M-1)= 575,1

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

Ensayos in vitro

Ensayos de unión

Se realizaron ensayos de unión a DDR1 y DDR2 utilizando el ensayo de unión a quinasa LanthaScreen™ Europium de Life Technologies. Los compuestos se incubaron con 5 nM de DDR1 (Carna Biosciences) o 5 nM de DDR2 (Life Technologies) durante 1 hora a temperatura ambiente en placas blancas OptiPlate de 384 pocillos (PerkinElmer). La mezcla contenía 20 nM o 10 nM de Kinase Tracer 178, respectivamente, y 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con Europium (Life Technologies) en un tampón de ensayo compuesto por 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA y 0.01% de BRIJ35. La relación de emisión de fluorescencia 665 nm/ 615 nm tras excitación a 340 nm se obtuvo utilizando el lector de placas Tecan Spark 20M. Los valores IC₅₀ se determinaron en el software GraphPad Prism 7.0, utilizando un modelo de 4 parámetros: log(inhibidor) frente a respuesta. Los valores IC₅₀ se convirtieron en Ki mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (Ki=IC₅₀/(1+[Trazador]/Kd)).

Ensayo basado en células DDR1

La inhibición de la activación del receptor DDR1 por los compuestos se evaluó mediante el ensayo PathHunter® U2OS DDR1 (Eurofins DiscoverX), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se sembraron células U2OS-DDR1 en placas blancas de 384 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo y se incubaron durante 2 horas a 37°C y 5% de CO₂. A continuación, las células se trataron con compuestos a diferentes concentraciones y se incubaron durante 30 minutos, antes de la estimulación con colágeno bovino de tipo II 20 µg/ml y la incubación durante toda la noche a 37°C y 5% de CO₂. Los reactivos de detección PathHunter se prepararon según el protocolo proporcionado por DiscoverX y se añadieron 20 µl/pocillo de esta mezcla a cada pocillo. Tras incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad, se adquirió la señal de luminiscencia con un lector de placas. Los datos brutos se normalizaron con respecto al control del vehículo (0% para la normalización) y al control positivo (100% para la normalización; células tratadas con 20 µg/ml de colágeno II) y los parámetros IC₅₀ se calcularon en el software GraphPad Prism 8.0, utilizando un ajuste de curva sigmoidal dosis-respuesta con pendiente variable.

Ensayo basado en células DDR2

La inhibición de la fosforilación de DDR2 por los compuestos se evaluó en células recombinantes HEK293T-DDR2 mediante ensayo fosfo-ELISA. Brevemente, se sembraron células HEK293T-DDR2 en placas de 24 pocillos recubiertas de poli-D-lisina a una densidad de 250.000 células/pocillo y se incubaron durante 1,5 horas a 37°C y 5% de CO₂ en DMEM + 10% de FBS. A continuación, se cambió el medio a DMEM sin suero y se incubaron las células durante 3 horas. A continuación, se añadieron compuestos de prueba a diferentes concentraciones 30 minutos antes de la estimulación con colágeno bovino de tipo II a 50 µg/ml durante 3 horas más. Para el ensayo ELISA de fosfo-DDR2 (DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems), se obtuvieron extractos de proteínas añadiendo 60 µl/pocillo de tampón de lisis preparado según las instrucciones del fabricante. La concentración de proteínas en las muestras se determinó mediante el ensayo BCA y los niveles de fosfo-DDR2 se determinaron siguiendo las indicaciones de R&D Systems. Los datos brutos se normalizaron al control de inhibición máxima (0% para la normalización) y al control positivo (100% para la normalización; células tratadas con 20 µg/ml de colágeno II) y los parámetros IC₅₀ se calcularon en el software GraphPad Prism 8.0, utilizando un ajuste de curva sigmoidal dosis-respuesta con pendiente variable.

Los resultados para los compuestos individuales se proporcionan a continuación en la Tabla 7 en la que los compuestos se clasifican en términos de afinidad de unión para los receptores DDR1 y DDR2 (K_i) y en términos de potencia (IC₅₀) con respecto a su actividad inhibidora sobre los receptores DDR1 y DDR2.

Ejemplo No	K _i DDR1	K _i DDR2	IC ₅₀ DDR1	IC ₅₀ DDR2
1	+++	+++	+++	+
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+
4	+++	+++	++	-
5	++	+	++	-
6	+++	+++	+++	+
7	+++	+++	+++	++
8	++	++	+	-
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	++	-
11	+++	+++	+	-
12	+++	+++	+	-
13	+++	+++	+	-
14	+++	+++	++	-
15	+++	+++	+	-
16	+++	+++	++	-
17	+++	+++	++	-
18	+++	+++	++	-
19	+++	+++	++	-
20	+++	+++	++	-

Ejemplo No	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50 DDR2
21	+++	+++	++	+++
22	+++	+++	+++	++
23	+++	+++	+	-
24	++	++	+++	-
25	+++	++	++	-
26	+++	+++	++	-
27	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	+++	++
29	+++	+++	+	-
30	+++	+++	+++	-
31	+++	+++	+++	+
32	++	++	+++	-
33	+++	++	+	-
34	+++	+++	+++	++
35	+++	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++	+
37	+++	+++	+++	+++
38	+++	+++	+++	+
39	++	+++	+++	++
40	++	+++	++	-
41	+++	+++	++	-
42	+++	+++	+++	-
43	+++	+++	++	-
44	+++	+++	+++	-
45	+++	+++	++	-
46	+++	++	+	-
47	+++	+++	++	-
48	+++	+++	++	-
49	+++	+++	+	-
50	+++	+++	++	-
51	+++	+++	++	-
52	+++	+++	+	-
53	+++	+++	+	-
54	+++	+++	+	-
55	+++	++	+++	-
56	+++	+++	++	-
57	++	+	++	-
58	++	+++	+++	-
59	+++	+++	+++	+
60	+++	+	+	-
61	++	++	+	-
62	++	+	+	-
63	+++	+++	+	-

Ejemplo No	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50 DDR2
64	+++	+++	++	-
65	+++	+++	+++	+
66	+++	+++	+++	-
67	+++	+++	+++	-
68	+++	+++	+++	-
69	+++	+++	+++	+++
70	+++	+++	++	-
71	+++	+++	+++	-
72	+++	+++	+++	-
73	+++	+++	+++	-
74	+++	+++	+++	-
75	+++	+++	+++	+++
76	+++	+++	+++	-
77	+++	++	+++	-
78	+++	+++	+++	-
79	+++	+++	+	-
80	+++	+++	+++	+++
81	+++	+++	+++	-
82	+++	+++	+++	-
83	+++	+++	+++	-
84	+++	+++	+++	-
85	+++	+++	+++	-
86	+++	+++	++	-
87	+++	+++	++	-
88	+++	+++	+	-
89	+++	+++	+++	+
90	+++	+++	+++	-
91	+++	+++	+++	-
92	+++	+++	++	-
+: Ki	entre 50	y 80	nM	
++: Ki	entre 25	y 50	nM	
+++:	Ki inferior a 25		nM	
+: IC50	entre 50	y 80	nM	
++:	IC50 entre 25	y 50	nM	
+++:	IC50 inferior a 25		nM	
- no disponible				

Como puede apreciarse, los compuestos de la Tabla 7, es decir, los compuestos de la invención, muestran una buena actividad como antagonistas de los receptores DDR1 y DDR2. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden usarse eficazmente para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con receptores DDR, como fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis ocular, fibrosis cardíaca, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

Ejemplos comparativos

Los compuestos de los Ejemplos C1 y C2 se probaron en el mismo ensayo de unión descrito anteriormente.

Tabla 8

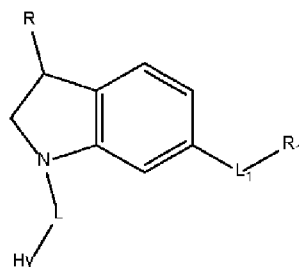
Ejemplo No	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	58000	58000
C2	600	58000

Los compuestos de la presente invención, como se muestra en la Tabla 7, tienen tanto una afinidad de unión para los receptores DDR1 y DDR2 expresada como K_i como una potencia inhibitoria expresada como IC_{50} frente a los receptores DDR1 y DDR2 inferior a 80 nM, y para la mayoría de los compuestos inferior a 50 nM o incluso inferior a 25 nM. Por el contrario, los Ejemplos comparativos C1 y C2, como se muestra en la Tabla 8, tienen una afinidad de unión superior a 600 nM sobre el receptor DDR1, incluso de 58000 para C1, y de 58000 sobre el receptor DDR2 tanto para C1 como para C2. Estos datos demuestran que, a diferencia de los compuestos de los Ejemplos C1 y C2 caracterizados por un enlazador $-CH_2-C(O)-$ entre el anillo de indolina y el grupo Hy, la presencia de un enlazador $-CH_2-$ o $-C(O)-$ en esa posición en los compuestos de la presente invención determina inesperada y notablemente un aumento relevante de la actividad inhibitoria sobre los receptores DDR1 y DDR2. En particular, una comparación directa entre el compuesto del Ejemplo C1 y los compuestos de los Ejemplos 14 y 11 de la presente invención, que difieren únicamente por el enlazador entre el grupo indolina y Hy, pone de manifiesto que la presencia en los Ejemplos 14 y 11 de un enlazador $-C(O)-$ y un enlazador $-CH_2-$ respectivamente determina un aumento inesperado y notable de la actividad sobre los receptores DDR1 y DDR2.

Análogamente, una comparación directa entre el compuesto del Ejemplo C2 y el compuesto del Ejemplo 16 de la presente invención, diferenciándose únicamente por el enlazador entre el grupo indolina y Hy, pone de manifiesto que la presencia de un enlazador $-C(O)-$ determina un aumento inesperado y valioso de la actividad tanto sobre los receptores DDR1 como sobre los receptores DDR2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en el que

Ris H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

L se selecciona del grupo formado por $-CH_2-$ y $-C(O)-$;

Li se selecciona del grupo formado por $-C(O)NH-$ y $-NHC(O)-$;

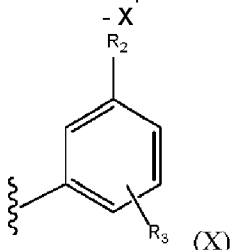
Hy es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre $-(C_1-C_4)$ alquilo, heterocicloalquilo y $-(C_1-C_4)$ alquilenio- $NR_A R_B$, o Hy es un heteroarilo bicíclico semisaturado;

R_A es H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

R_B es H o $-(C_1-C_4)$ alquilo;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

- **Het** que es un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-(C_1-C_4)$ haloalkyl, $-(C_1-C_4)$ alkylene-heterocycloalkyl- $NR_A R_B$, $-(C_1-C_4)$ alquilenio- $NR_A R_B$ y arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más $-(C_1-C_4)$ alquilo, y



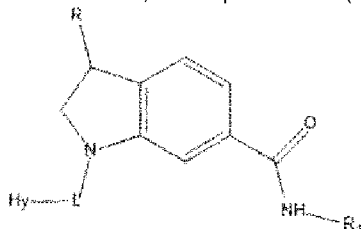
(X)

donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en $-O(C_1-C_4)$ haloalquilo, átomos de halógeno y $-(C_1-C_4)$ haloalquilo;

R_3 es H o se selecciona del grupo que consiste en: $-O(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)NH-(C_1-C_4)$ alquilenio- $NR_A R_B$, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-O$ -heterocicloalquilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquilo, $-O(C_1-C_4)$ alquilenio-heterocicloalquilo, $-(C_1-C_4)$ alquilenio- $NR_A R_B$, heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos $-(C_1-C_4)$ alquilo, y heterocicloalquilo monocíclico- $-(C_1-C_4)$ alquilenio-, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-(C_1-C_4)$ alquilo y $-NR_A R_B$.

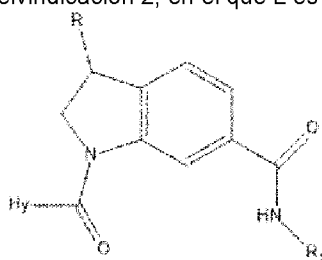
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Li es $-C(O)NH-$ representado por la fórmula (IA).



(IA)

3. El compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 2, en el que L es -C(O)-, representado por la fórmula (IA').

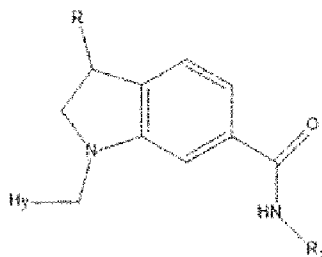


(IA')

4. El compuesto de fórmula (IA') según la reivindicación 3 seleccionado de al menos uno de:

1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)indolina-6-carboxamida; y
 1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida.

5. El compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 2, en el que L es -CH2-, representado por la fórmula (IA'').



(IA'')

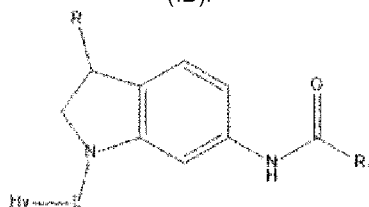
6. El compuesto de fórmula (IA'') según la reivindicación 5, seleccionado de al menos uno de:

1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida-1-1-
 ((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(isoquinolin-7-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-indazol-5-il)metil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;

- 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 5 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(terc-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 10 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(4-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 15 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 20 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 25 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 3-etil-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 30 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(5-(terc-butil)isoxazol-3-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 35 N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)indolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(3-((dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 40 N-(3-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 45 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-((2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)indolina-6-carboxamida;
 50 N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 N-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)indolina-6-carboxamida;
 N-(2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 55 1-((3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)indolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 1-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
 60 N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 N-(5-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolina-6-carboxamida;
 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)indolina-6-carboxamida;
 N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-((3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolina-6-carboxamida;
 65

1-((3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)indolina-6-carboxamida;
1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-3-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)indolina-6-carboxamida; y
1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-3-metil-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)indolina-6-carboxamida.

- 5 7. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Li es -NHC(O)-, representado por la fórmula (IB).



(IB)

- 10 8. El compuesto de fórmula (IB) según la reivindicación 7 seleccionado de al menos uno de:
N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
15 N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(trifluorometil)benzamida; y
20 N-(1-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)indolin-6-il)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en mezcla con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 para administración por inhalación.

11. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10 para su uso como medicamento.

- 30 12. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disregulación de la DDR.

13. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 o 12 en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis y/o enfermedades, trastornos o condiciones que implican fibrosis.

- 35 14. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 13 en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis, incluyendo la fibrosis pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis ocular, la fibrosis cardíaca, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica

- 40 15. El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14 en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).