

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 583**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2008 E 08769433 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.02.2010 EP 2155747**

54 Título: **IMIDAZOL (1,2-A)PIRIDINAS y compuestos relacionados con actividad frente a los receptores cannabinoides CB2**

30 Prioridad:

10.05.2007 US 917318 P
08.06.2007 US 942746 P
18.09.2007 US 973410 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2013

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
AMERSHAM PLACE
LITTLE CHALFONT HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

OLSSON, ROGER;
BURSTEIN, ETHAN;
KNAPP, ANNE, EEG;
ESKILDSEN, JORGEN;
CASTILLO, JOEL;
NAIRNE, JAMES;
IVESON, VERONIQUE, MORISSON;
ROBINS, EDWARD y
GIBSON, ALEX

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 583 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

Imidazol (1,2-A)piridinas y compuestos relacionados con actividad frente a los receptores cannabinoides CB2

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de América con número de serie 60/917,318, presentado el 10 de mayo de 2007, de Ethan Burstein et al., y titulada "COMPOUNDS WITH ACTIVITY AT CANNABINOID CB2 RECEPTORS" (ACADIA. 119PR), y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de América con número de serie 60/942,746, presentada el 8 de junio de 2007, de Ethan Burstein et al., y titulada "COMPOUNDS WITH ACTIVITY AT CANNABINOID CB2 RECEPTORS" (ACADIA.119PR2) y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de América con número de serie 60/973,410, presentada el 18 de septiembre de 10 2007, de Ethan Burstein et al., y titulada "COMPOUNDS WITH ACTIVITY AT CANNABINOID CB2 RECEPTORS" (ACADIA. 119PR3), todas las cuales se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad, incluyendo cualquier dibujo.

Campo de la invención

15 La presente invención pertenece al campo de los productos farmacéuticos y, en particular, al campo de los compuestos que se unen con los receptores cannabinoides CB2 y al del diagnóstico de enfermedades con dichos compuestos.

Antecedentes

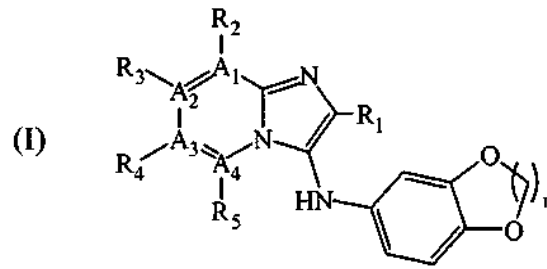
20 Los cannabinoides, que son lípidos bioactivos que se encuentran en la planta *cannabis sativa* (marihuana), se han utilizado de forma recreativa y terapéutica durante al menos 5000 años. Además de sus efectos bien documentados en el estado de ánimo, los cannabinoides (a menudo en la forma de marihuana) se han prescrito para tratar náuseas, dolor, migraña, epilepsia, glaucoma, hipertensión, caquexia y dolor asociado con el parto. Se han identificado dos receptores cannabinoides, CB1 y CB2 (revisados por Howlett et al., 2004). Ambos son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, y se acoplan negativamente a través de la proteína Gi. El receptor CB2 tiene una similitud de secuencia de un 44% con el receptor CB1. Se conocen radiotrazadores para el estudio de los receptores CB1 (Katoch-Rouse et al 2003 J Lab Comp Radiopharm; 46(1): 93-98).

Los receptores cannabinoides CB2 se clonaron en primer lugar a partir de células de mieloides HL-60 humanas diferenciadas, y se expresan en su mayor parte en el bazo (Monro et al, 1993), y en células del sistema inmune tales como células B, células T, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, monocitos, y neutrófilos (Galiegue et al, 1995; Carlisle et al, 2002; Lee et al, 2001; Ueda et al, 2005). También se han encontrado niveles inferiores de receptores CB2 en la epidermis incluyendo queratinocitos, folículos pilosos, sebocitos, y glándulas sudoríparas (Stander et al, 2005; Ibrahim et al, 2005; Walczak et al, 2005), así como en osteoblastos, osteoclastos, y osteocitos (Ofec et al, 2006), y estómago, pulmón, corazón y testículos (Onaivi et al, 2006). Se ha notificado la expresión del receptor de CB2 en neuronas de los ganglios de las raíces dorsales (DRG) (Ross et al, 2001; Beltramo et al, 2006; Walczak et al, 2005; Wotherspoon et al, 2005), y se han notificado evidencias de la expresión del receptor CB2 en otras 30 neuronas periféricas tales como fibras C y A delta (Martin et al, 2000; Patel et al, 2003; Yoshihara et al; 2004; Elmes et al, 2004). Recientemente se ha descrito la expresión del receptor CB2 dentro del SNC, tanto a nivel espinal como supraespinal. De forma específica, los receptores CB2 se encuentran en la médula espinal lumbar (L3-14) (Beltramo et al, 2006; Walczak et al, 2005), y en las neuronas granulares del cerebelo (Skaper et al, 1996), epitelio cerebrovascular (Golech et al, 2004), microglía (Klegeris et al, 2003) y en las neuronas del tronco del encéfalo (núcleo estriado y talámico, hipocampo, amígdala, sustancia negra, sustancia gris periacueductal, núcleo espinal del trigémino, etc.), córtex y cerebelo (Ashton et al, 2006; Gong et al, 2006; Van Sickle et al; 2005).

Los receptores CB2 se ven implicados en numerosos procedimientos fisiológicos incluyendo la inflamación y la percepción del dolor (Whiteside et al, 2007), la regulación del sistema inmune (Sipe et al, 2005), la neurogénesis (Palazuelos et al, 2006), y la fisiología ósea (Karsak et al, 2005). La regulación positiva de los receptores CB2 se asocia con ciertos estados patofisiológicos. Se ha detectado un aumento de la expresión del receptor CB2 en el cuerno dorsal de la espina dorsal así como en neuronas aferentes primarias de fibra C en la lesión por constricción crónica (CCI), ligadura del nervio espinal (SNL), disección completa del nervio ciático, y modelos de dolor neuropático por ligadura parcial del nervio safeno (Zhang et al, 2003; Walczak et al, 2005; Wotherspoon et al, 2005). Los receptores CB2 se regulan positivamente en la microglía y astrocitos de placas neuríticas encontradas en 45 cerebros con enfermedad de Alzheimer (Benito et al, 2003), o por interferón gamma (Carlisle et al, 2002) o lipopolisacáridos (Cabral et al, 2005), y en linfocitos T de macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia de simios (Benito et al, 2005). Los receptores CB2 se encuentran en linfocitos T, astrocitos y microglía perivascular y reactiva en placas de esclerosis múltiple (Benito et al, 2007).

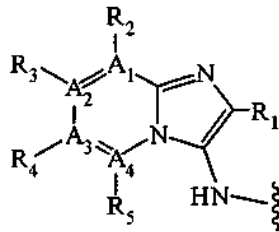
Sumario de la invención

55 En el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula I:

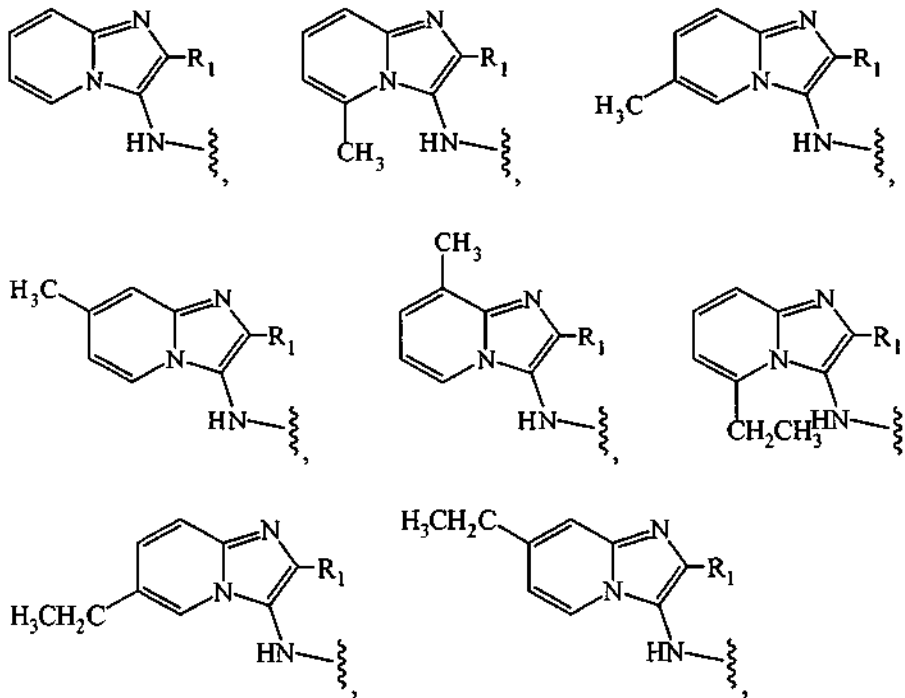


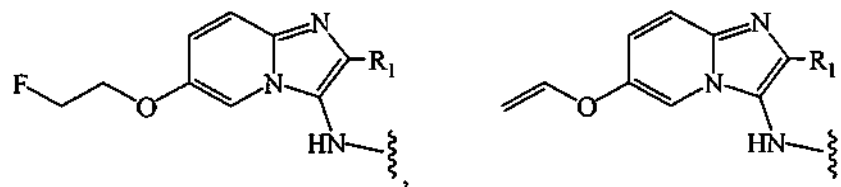
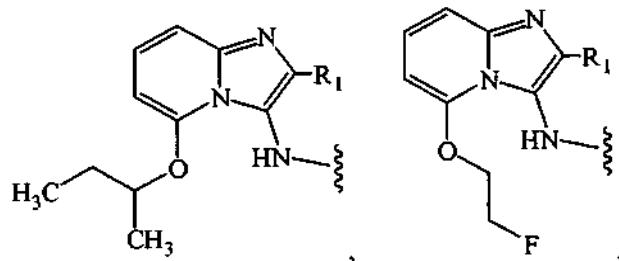
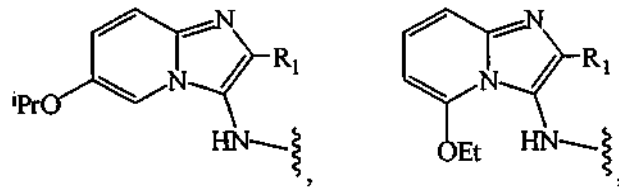
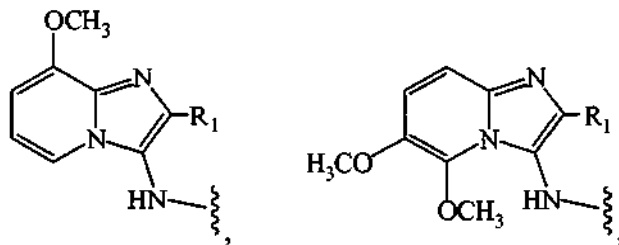
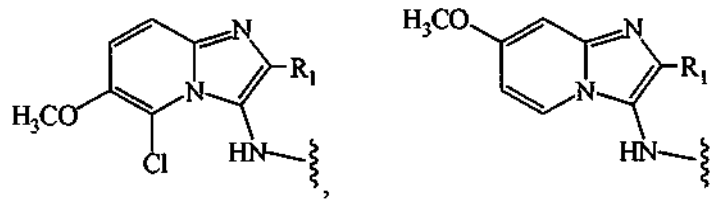
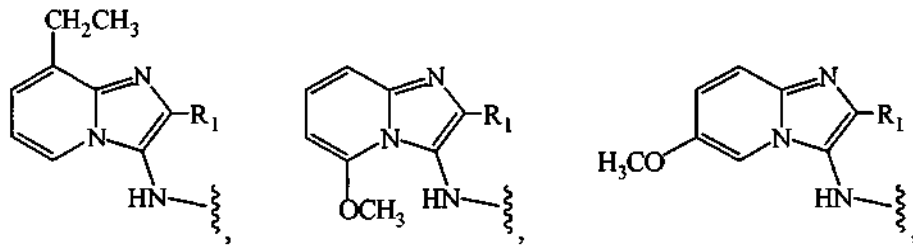
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

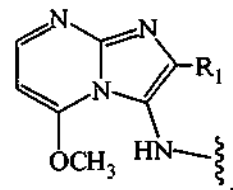
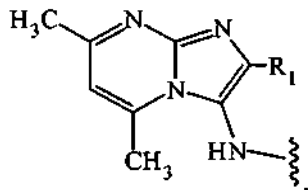
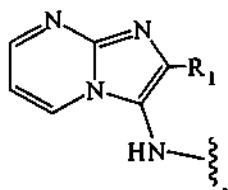
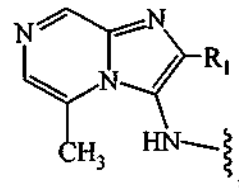
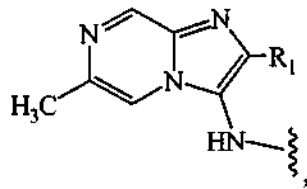
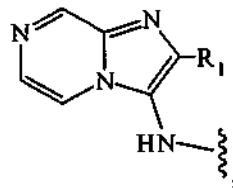
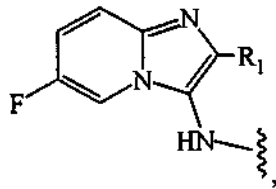
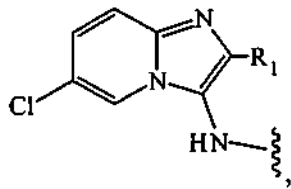
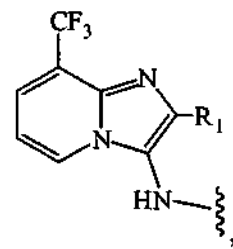
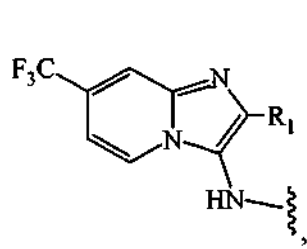
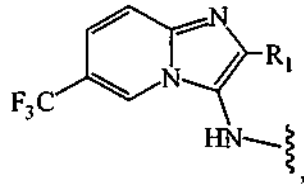
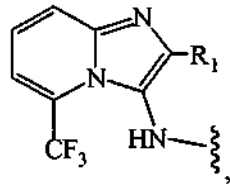
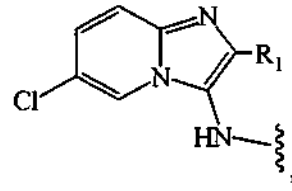
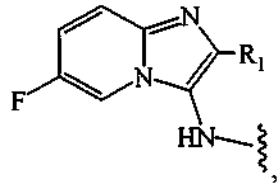
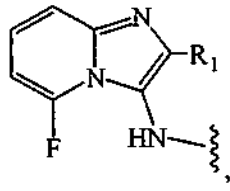
a) el resto

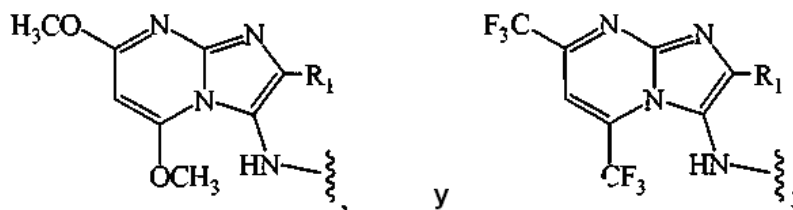


5 se selecciona entre el grupo que consiste en









b) R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, y anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

c) n es 1 ó 2; y ,

5 d) al menos un átomo del compuesto es un radioisótopo;

y en la que, cuando un grupo del compuesto de Fórmula I se describe como opcionalmente sustituido, dicho grupo está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, acilo, éster, mercapto, alquilo, arilo, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos.

15 Además, se desvela una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y un componente fisiológicamente aceptable tal como un vehículo, un diluyente, una sal o un excipiente, o una combinación de los mismos.

También se desvela el compuesto de la reivindicación 5 para su uso en un procedimiento de formación de imágenes por PET de una primera área de un tejido de un sujeto, comprendiendo el procedimiento:

20 la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 5;

la medida de la señal emitida por el radioisótopo de la primera área de tejido; y

la comparación de la cantidad de la señal emitida por la primera área de tejido con la cantidad señal emitida por una muestra control.

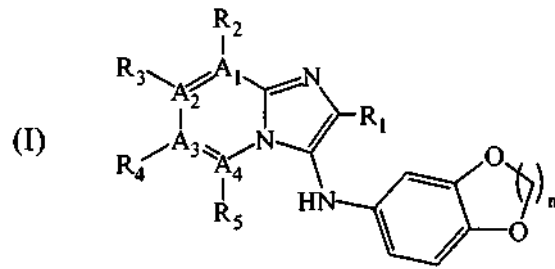
Descripción detallada de la invención

25 Los moduladores del receptor CB2 (es decir, agonistas, agonistas parciales, antagonistas, o antagonistas inversos) tienen utilidad terapéutica para la analgesia, dolor agudo y crónico, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, relajación muscular, inmunosupresión, como agentes antiinflamatorios, para alergias, glaucoma, broncodilatación, neuroprotección, osteoporosis y trastornos del sistema esquelético, cáncer, trastornos neuroregenerativos que incluyen pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (PD), y enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple (MS), espasticidad muscular, temblores, fibromialgia, lupus, artritis reumatoide, miastenia gravis, otros trastornos autoinmunes, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, migraña, pruritis, eccema, seborrea, psoriasis, culebrillas, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craneo cerebral, apoplejía, lesión de la médula espinal, cirrosis hepática, fibrosis hepática, aterosclerosis, como antitusivo, asma, náusea, emesis, úlceras gástricas, y diarrea.

35 Además, los compuestos que se unen con elevada potencia y selectividad a los receptores CB2 se pueden marcar con un elemento radiactivo, u otro resto detectable, y se pueden usar como agentes de formación de imágenes para visualizar y cuantificar receptores CB2 en numerosos estados patológicos. Tales compuestos marcados selectivos al receptor CB2 pueden ser útiles para el diagnóstico temprano y la evaluación del desarrollo de enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington, lupus, artritis reumatoide, miastenia gravis, y fibromialgia.

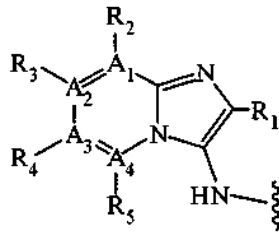
40

Por lo tanto, en un aspecto, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula I:

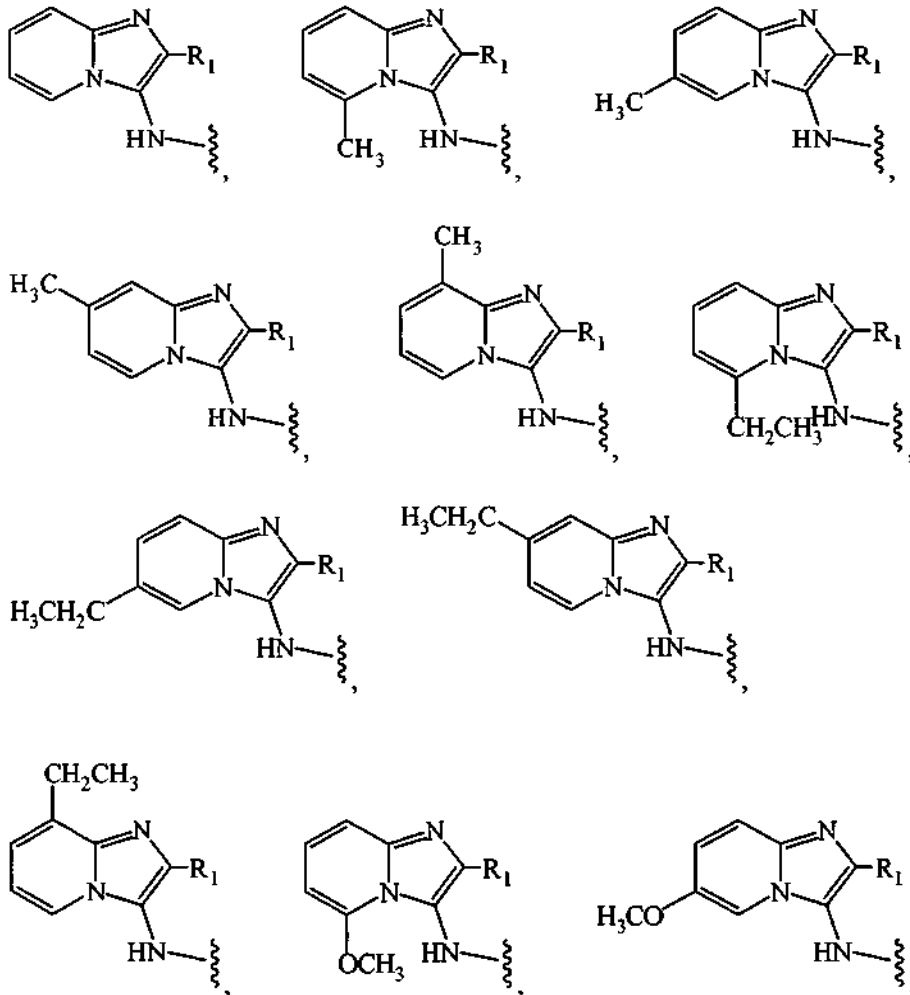


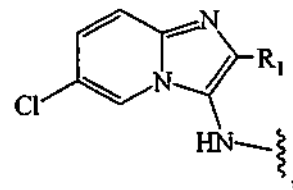
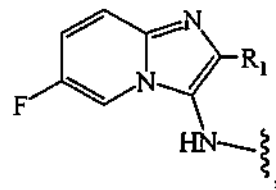
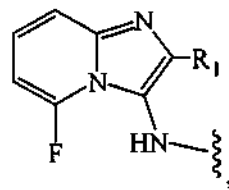
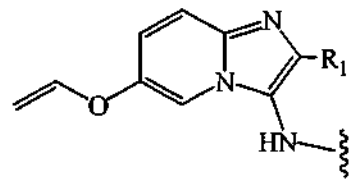
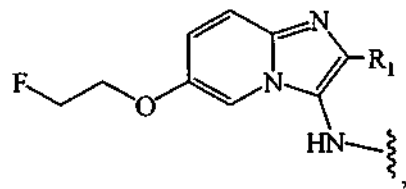
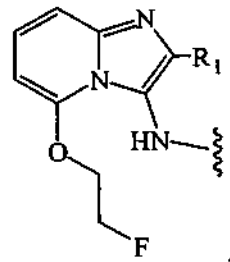
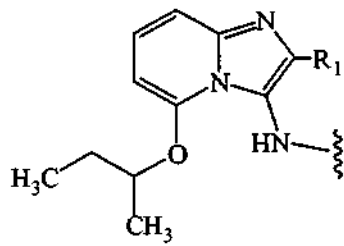
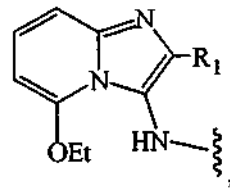
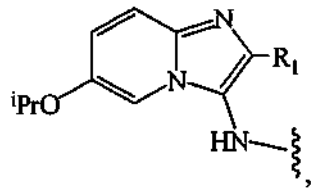
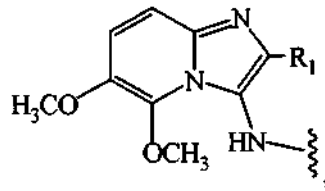
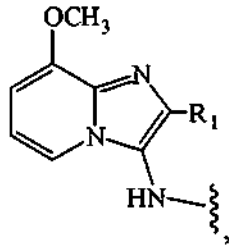
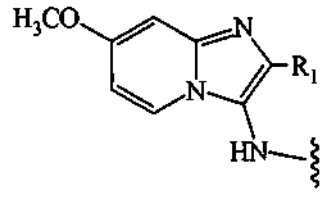
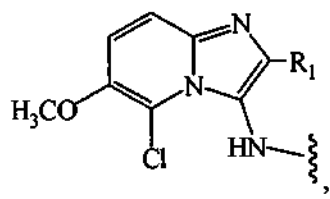
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

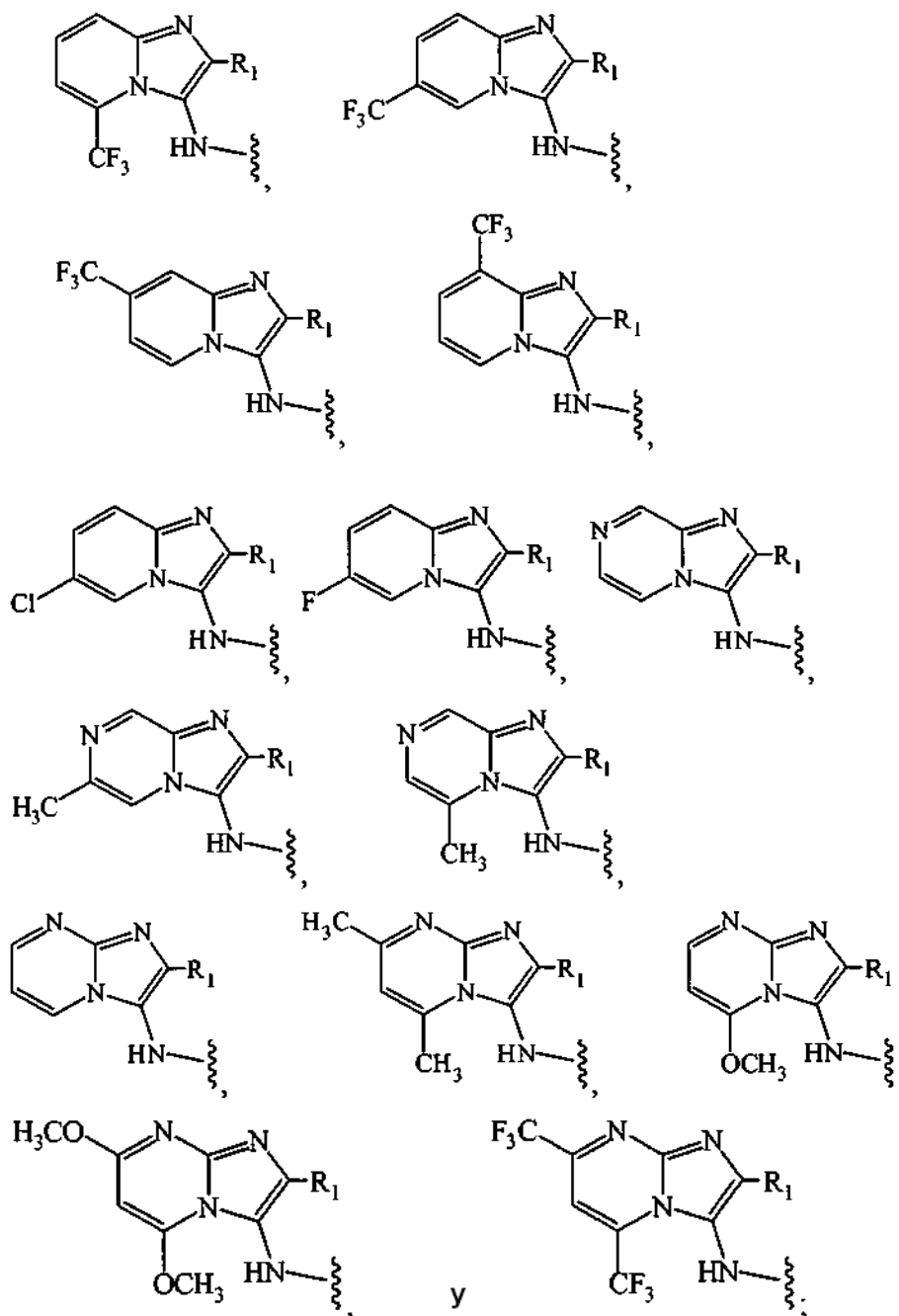
a) el resto



5 se selecciona entre el grupo que consiste en







5

b) R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, y anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

c) n es 1 ó 2; y,

10 d) al menos un átomo del compuesto es un radioisótopo;

y en la que, cuando un grupo del compuesto de Fórmula I se describe como opcionalmente sustituido, dicho grupo está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, acilo, éster, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos.

15

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo

20

reaccionar un compuesto de la presente invención con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de un metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

El término "éster" se refiere a un resto químico con la fórmula $-(R)_n-COOR'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un átomo del anillo), y en la que n es 0 ó 1.

Una "amida" es un resto químico con la fórmula $-(R)_n-C(O)NHR'$ o $-(R)_n-NHC(O)R'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un átomo del anillo), y en la que n es 0 ó 1. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a una molécula de la presente invención, formando de ese modo un profármaco.

Cualquier cadena lateral amino, hidroxilo, o carboxilo en los compuestos de la presente invención puede estar esterificada o amidificada. Los procedimientos y los grupos específicos usados para conseguir este fin se conocen por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999, que se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad.

Siempre que se describe que un grupo de la presente invención está "opcionalmente sustituido" dicho grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos para dicho grupo. De forma análoga, cuando se describe que un grupo está "sin sustituir o sustituido", si estuviera sustituido, el sustituyente se pueden seleccionar entre el mismo grupo de sustituyentes. A menos que se indique otra cosa, cuando se considera que un sustituyente está "opcionalmente sustituido", o "sustituido" significa que el sustituyente es un grupo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores se conocen por los expertos en la materia y se pueden encontrar referencias tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, "C_m a C_n" o "C_m-C_n" en los que "m" y "n" son números enteros se refiere al número de átomos de carbono de un grupo alquilo, alqueno, alquino y de los anillos de cicloalquilo y cicloalqueno. Es decir, el alquilo, alqueno o alquino puede contener de "m" a "n", inclusive, átomos de carbono. Si no se designan "m" y "n" con respecto a un grupo alquilo, alqueno o alquino en el presente documento, se supone el intervalo más amplio descrito en estas definiciones. Por lo tanto "alquilo", cuando se usa solo, significa alquilo C₁-C₂₀. Un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, CH₃CH(CH₃)-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃CH-, etc. Con respecto a los compuestos cíclicos, "m" y "n" proporcionan el número de átomos de carbono posibles en el anillo.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo (todos son átomos de carbono) completamente saturado (sin dobles ni triples enlaces) de cadena lineal o ramificada. Un grupo alquilo de la presente invención puede comprender de 1 - 20 átomos de carbono, es decir, "m" = 1 y "n" = 20, designado como "alquilo C₁ a C₂₀". En algunas realizaciones, "m" = 1 y "n" = 12 (alquilo C₁ a C₁₂). En otras realizaciones, "m" = 1 y "n" = 6 (alquilo C₁ a C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, terc-amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

Un grupo alquilo de la presente invención puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente entre cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, oxo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, -NR^aR^b, hidroxilo protegido, amino protegido, carboxi protegido y grupos amido protegidos.

Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen, sin limitación, 2-oxo-prop-1-ilo, 3-oxo-but-1-ilo, cianometilo, nitrometilo, clorometilo, hidroximetilo, tetrahidropiranioloximetilo, m-trilitoloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, aliloxycarbonilmetilo, aliloxycarbonilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo,

5 clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-diclorobutilo, 2-aminopropilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-bromoetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-yodoetilo, 2-yodoetilo, 1-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1-bromopropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1-yodopropilo, 2-yodopropilo, 3-yodopropilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, N-benzoil-2-aminoetilo, N-acetil-2-aminoetilo, N-benzoil-1-aminoetilo y N-acetil-1-aminoetilo.

10 Como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena de hidrocarburo lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin limitación, vinilo ($\text{CH}_2=\text{CH}-$), alilo ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2-$), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, y los diversos isómeros de hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo y dodecenilo.

Un grupo alqueno de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar entre los mismos grupos desvelados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alqueno sustituidos incluyen, sin limitación, estirenilo, 3-cloro-propen-1-ilo, 3-cloro-buten-1-ilo, 3-metoxi-propen-2-ilo, 3-fenil-buten-2-ilo y 1-ciano-buten-3-ilo.

15 Como se usa en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más triples enlaces en la cadena de hidrocarburo lineal o ramificada.

Un grupo alquino de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar entre los mismos grupos desvelados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo.

20 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo completamente saturado (sin dobles enlaces). Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden variar de C_3 a C_{10} , actualmente preferido C_3 a C_7 . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25 Como se usa en el presente documento, "cicloalqueno" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más dobles enlaces en el anillo aunque, si hay más de uno, no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en el anillo (de lo contrario el grupo sería "arilo," como se define en el presente documento). Un cicloalqueno de la presente invención puede tener de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, puede ser C_5 a C_{10} , actualmente preferido C_5 a C_7 . Un grupo cicloalqueno de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar entre los mismos grupos desvelados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo.

30 Como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a un grupo "RC(=O)O-". Los ejemplos de grupos acilo incluyen, sin limitación, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo y benzoilo. Los grupos acilo actualmente preferidos son acetilo y benzoilo.

35 Un grupo acilo de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se pueden seleccionar entre los mismos grupos desvelados anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo. Los ejemplos de grupos acilo sustituidos incluyen, sin limitación, 4-fenilbutiroilo, 3-fenilbutiroilo, 3-fenilpropanoilo, 2-ciclohexanilacetilo, ciclohexanocarbonilo, 2-furanoilo y 3-dimetilaminobenzoilo.

40 El término "aromático" se refiere a un grupo aromático que tienen al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye grupos arilo tanto carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) como heterocíclicos (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes). El término "carbocíclico" se refiere a un compuesto que contiene una o más estructuras anulares cerradas covalentemente, en las que los átomos que forman el esqueleto del anillo son todos átomos de carbono. El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, que contiene al menos un anillo heterocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido.

45 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico (todos son átomos de carbono) o a dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi completamente deslocalizado. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, y benceno sustituido, tal como tolueno, anilina, xileno, y similares, naftaleno y naftaleno sustituido, y azuleno.

50 Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo o a dos o más anillos condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, y triazina.

55

Como se usa en el presente documento, "heteroalíclico," "heteroalícililo," o "heterocíclico" se refiere a un anillo o a uno o más anillos condensados que tienen en el sistema anular uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden contener uno o más dobles enlaces con la condición de que no creen un sistema de electrones π completamente deslocalizado en los anillos.

5 Los grupos heteroalícililo de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos. Cuando están sustituidos, el sustituyente o sustituyentes pueden ser uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en, sin limitación, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, (monosustituido)amino, (monosustituido)amino protegido, (disustituido)amino, carboxamida, carboxamida protegida, N-alquilcarboxamida, N-alquilcarboxamida protegida, N,N-dialquilcarboxamida, trifluorometilo, N-

10 alquilsulfonilamino y N-(fenilsulfonil)amino. Los grupos heteroalícililo actualmente preferidos incluyen, sin limitación, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, 2-amino-imidazoilo, tetrahidrofurano, pirrolo, tetrahidrotiofenilo, hexilmetilenimino y heptilmetilenimino.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" o "aralquilo," que se usan de forma sinónima e intercambiable, se refieren a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Un "fenilalquilo" es una especie de un grupo aralquilo, y se refiere a un anillo fenilo unido covalentemente a un grupo alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos, sin limitación, de grupos fenilalquilo incluyen, sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 4-fenilhexilo, 3-fenilamilo y 3-fenil-2-metilpropilo. Los grupos fenilalquilo actualmente preferidos son aquellos en los que el grupo fenilo se une covalentemente a uno de los grupos alquilo

20 actualmente preferidos. Un grupo fenilalquilo de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido. Los ejemplos de grupos fenilalquilo sustituidos incluyen, sin limitación, 2-fenil-1-cloroetilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 4-(2,6-dihidroxifenil)hexilo, 2-(5-ciano-3-metoxifenil)pentilo, 3-(2,6-dimetilfenil)propilo, 4-cloro-3-aminobencilo, 6-(4-metoxifenil)-3-carboxi(n-hexilo), 5-(4-aminometilfenil)-3-(aminometil)pentilo y 5-fenil-3-oxo-pent-1-ilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo," que se usan de forma sinónima e intercambiable, y "heteroalícililalquilo" se refieren a un grupo heteroarilo o un grupo heteroalícililo, respectivamente, unido covalentemente a un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin limitación, 2-piridiletilo, 3-piridilpropilo, 4-furilhexilo, 3-piperazilamilo y 3-morfolinilbutilo. Los grupos heteroarilalquilo y heteroalícililalquilo actualmente preferidos son aquellos en los que un grupo heteroarilo o heteroalícililo actualmente preferido se une covalentemente a un grupo alquilo actualmente preferido

30 como se desvela en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "fenilo" se refiere a un grupo arilo de 6 miembros. Un grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes son uno o más, preferiblemente uno o dos, grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, $\text{-NR}^a\text{R}^b$ en el que R^a y R^b son como se han definido anteriormente pero además R^a puede ser un grupo protector de amino como se define en el presente documento, carboxamida, carboxamida protegida, N-alquilcarboxamida, N-alquilcarboxamida protegida, N,N-dialquilcarboxamida, trifluorometilo, N-alquilsulfonilamino, N-(fenilsulfonil)amino y fenilo (que resulta en la formación de un grupo bifenilo).

35

Los ejemplos de grupos fenilo sustituido incluyen, sin limitación, 2, 3 ó 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2, 3 ó 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2, 3 y 4-fluorofenilo, 2, 3 ó 4-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados de los mismos con hidroxilo protegido, 2, 3 ó 4-nitrofenilo; 2, 3 ó 4-cianofenilo; 2, 3 ó 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2, 3 ó 4-(iso-propil)fenilo, 2, 3 ó 4-etilfenilo, 2, 3 ó 4-(n-propil)fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2, 3 ó 4-metoxifenilo, 2, 3 ó 4-etoxifenilo, 2, 3 ó 4-(isopropoxi)fenilo, 2, 3 ó 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo; 2, 3 ó 4-trifluorometilfenilo; 2, 3 ó 4-carboxifenilo o 2,4-di(carboxi protegido)fenilo; 2, 3 ó 4-(hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; 2, 3 ó 4-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido)fenilo; y 2, 3 ó 4-(N-(metilsulfonilamino))fenilo.

40

45

Como se usa en el presente documento, "fenilalcoxi" se refiere a un grupo "fenilalquil-O-" con "fenilo" y "alquilo" como se definen en el presente documento. Un grupo fenilalcoxi de la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido en el anillo fenilo, en el grupo alquilo o en ambos. Los ejemplos de grupos fenilalcoxi incluyen, sin limitación, 2-(4-hidroxifenil)etoxi, 4-(4-metoxifenil)butoxi, (2R)-3-fenil-2-amino-propoxi, (2S)-3-fenil-2-amino-propoxi, 2-indanoxi, 6-fenil-1-hexanoxi, cinamiloxi, 2-fenil-1-propoxi y 2,2-dimetil-3-fenil-1-propoxi.

50

Como se usa en el presente documento, "halo" y "halógeno" se refieren a los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos actualmente preferidos son cloro y flúor.

Como se usa en el presente documento, "grupo protector de amino" se refiere a un grupo empleado normalmente para evitar (es decir, para "bloquear" o "proteger") que un grupo amino reaccione con un reactivo mientras este reacciona con el grupo funcional objetivo deseado de la molécula.

55

Como se usa en el presente documento, una "carboxamida protegida" se refiere a una carboxamida en la que el nitrógeno está sustituido con un grupo protector de amino.

Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, sin limitación, grupos formilo ("For"), tritilo, ftalimido, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, t-butoxicarbonilo ("Boc"), 2-(4-bifenilil)propil-2-oxycarbonilo ("Bpoc"), 2-fenilpropil-2-oxycarbonilo ("Poc"), 2-(4-xenil)isopropoxycarbonilo, 1,1-difeniletal-1-oxycarbonilo, 1,1-difenilpropil-1-oxycarbonilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)propil-2-oxycarbonilo ("Ddz"), 2-(p-toluil)propil-2-oxycarbonilo, ciclopentaniloxycarbonilo, 1-metilciclopentaniloxycarbonilo, ciclohexaniloxycarbonilo, 1-metilciclohexaniloxycarbonilo, 2-metilciclohexaniloxycarbonilo, 2-(4-toluisulfonil)-etoxycarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxycarbonilo, 2-(trifenilfosfino)-etoxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil ("Fmoc"), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxycarbonilo, 5-benzoisoxalilmetoxycarbonilo, 4-acetoxibencil-oxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-etinil-2-propoxycarbonilo, ciclopropilmetoxycarbonilo, isoborniloxycarbonilo, 1-piperidiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo ("Cbz"), 4-fenilbenciloxycarbonilo, 2-metilbenciloxycarbonilo, -2,4,5,-tetrametilbenciloxycarbonil ("Tmz"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, 4-fluorobenciloxycarbonilo, 4-clorobenciloxycarbonilo, 3-clorobenciloxycarbonilo, 2-clorobenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 3-bromobenciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-cianobenciloxycarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxycarbonilo, benzoilmetilsulfonilo, ditiasuccinóilo ("Dts"), 2-(nitro)fenilsulfenilo ("Nps"), y óxido de difenilfosfina. La especie del grupo protector de amino empleada no es crítica siempre que el grupo amino derivado sea estable en las condiciones de la reacción o reacciones posteriores y se pueda retirar en el momento apropiado sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores de amino actualmente preferidos son Boc, Cbz y Fmoc. Se pueden encontrar descripciones de estos y otros grupos protectores de amino en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1991, Capítulo 7, M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1ª y 2ª ed. revisada, Springer-Verlag, Nueva York, N.Y., 1984 y 1993, y Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2ª ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector de carboxi" se refiere a un éster lábil usado normalmente para bloquear o proteger un ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen, sin limitación, t-butilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilpropilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, -(trimetilsilil)etilo, -(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, y 1-(trimetilsililmetil)-propenilo. El éster empleado no es crítico siempre que sea estable en las condiciones de la reacción o reacciones posteriores y se pueda retirar en el momento apropiado sin alterar el resto de la molécula. Ejemplos adicionales de grupos protectores de carboxi se encuentran en E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry," J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, Capítulo 5, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1991, Capítulo 5.

Como se usa en el presente documento, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo fácilmente escindible que reemplaza el hidrógeno del grupo hidroxilo, tal como, sin limitación, tetrahidropiraniilo, 2-metoxipropilo, 1-etoxietilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metiltiometilo, t-butilo, t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, bencilo, alilo, trimetilsililo, (t-butil)dimetilsililo, y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo. La especie del grupo protector de hidroxilo no es crítica siempre que el grupo hidroxilo derivado sea estable en las condiciones de la reacción o reacciones posteriores y se pueda retirar en el momento apropiado sin alterar el resto de la molécula. Ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilo se describen en C. B. Reese y E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry," J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, Capítulos 3 y 4, respectivamente, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 2ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1991, Capítulos 2 y 3.

Como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo "alquil-S-", con alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupo alquiltio incluyen, sin limitación, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y t-butiltio.

Como se usa en el presente documento, "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo "alquil-SO-", con alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y sec-butilsulfonilo.

Como se usa en el presente documento, "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo "alquil-SO₂". Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, y t-butilsulfonilo.

Como se usa en el presente documento, "feniltio," "fenilsulfonilo," y "fenilsulfonilo" se refieren a un grupo "fenil-S-," "fenil-SO-," y "fenil-SO₂-," con fenilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo "alquilNHC(=O)-," con alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilaminocarbonilo incluyen, sin limitación, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo y butilaminocarbonilo. Los ejemplos de alquilaminocarbonilo sustituido incluyen, sin limitación, metoximetilaminocarbonilo, 2-cloroetilaminocarbonilo, 2-oxopropilaminocarbonilo y 4-fenilbutilaminocarbonilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-OC(=O)-", con alquilo como se ha definido anteriormente.

5 Como se usa en el presente documento, "fenilaminocarbonilo" se refiere a un grupo "fenil-NHC(=O)-", con fenilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos fenilaminocarbonilo sustituido incluyen, sin limitación, 2-clorofenilaminocarbonilo, 3-clorofenilaminocarbonilo, 2-nitrofenilaminocarbonilo, 4-bifenilaminocarbonilo, y 4-metoxifenilaminocarbonilo.

Como se usa en el presente documento, "alquilaminotiocarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-NHC(=O)-", con alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilaminotiocarbonilo incluyen, sin limitación, metilaminotiocarbonilo, etilaminotiocarbonilo, propilaminotiocarbonilo y butilaminotiocarbonilo.

10 Los ejemplos de grupos alquilaminotiocarbonilo sustituido con alquilo incluyen, sin limitación, metoximetilaminotiocarbonilo, 2-cloroetilaminotiocarbonilo, 2-oxopropilaminotiocarbonilo y 4-fenilbutilaminotiocarbonilo.

15 Como se usa en el presente documento, "fenilaminotiocarbonilo" se refiere a un grupo "fenil-NHC(=S)-", con fenilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos fenilaminotiocarbonilo incluyen, sin limitación, 2-clorofenilaminotiocarbonilo, 3-clorofenilaminotiocarbonilo, 2-nitrofenilaminotiocarbonilo, 4-bifenilaminotiocarbonilo y 4-metoxifenilaminotiocarbonilo.

Como se usa en el presente documento, "carbamoilo" se refiere a un grupo "-NCO-".

Como se usa en el presente documento, "hidroxilo" se refiere a un grupo "-OH".

Como se usa en el presente documento, "ciano" se refiere a un grupo "-C≡N".

20 Como se usa en el presente documento, "nitro" se refiere a un grupo "-NO₂".

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo "-C(=O)OR" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo "CH₃C(=O)-".

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X₃CSO₂-" en el que X es un halógeno.

25 Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-CNS".

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO₂NR" con R como se ha definido anteriormente.

30 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO₂NH-" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "X₃CSO₂NR-" con X como halógeno y R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)-NR" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)NH-" con R como se ha definido anteriormente.

35 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)-NR" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)NH-" con R como se ha definido anteriormente.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)-NR^aR^b" con R^a y R^b como se han definido anteriormente.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)NH-" con R como se ha definido anteriormente.

40 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo, y 2-fluoroisobutilo.

El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, un "éster" se refiere a un grupo "-C(O)OR^a" con R^a como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, una "amida" se refiere a un grupo "-C(O)NR^aR^b" con R^a y R^b como se definen en el presente documento.

- 5 Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo) pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. En otro ejemplo "alcoxi C₁-C₃ fenilo" puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

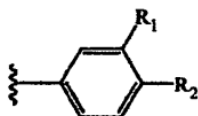
- 10 Cualquier grupo amino sin sustituir o monosustituido de un compuesto en el presente documento se puede convertir en una amida, cualquier grupo hidroxilo se puede convertir en un éster y cualquier grupo carboxilo se puede convertir bien en una amida o bien en un éster usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). Los compuestos que contienen cualquiera de tales grupos hidroxilo, amida y/o ácido carboxílico convertidos están dentro del ámbito de la presente invención.

- 15 Como se usa en el presente documento, un "éter" se refiere a un grupo "-C-O-C-" en el que cualquiera de los dos o ambos carbonos pueden ser parte independientemente de un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo o heterocíclico.

Como se usa en el presente documento, un "éter halogenado" se refiere a un éter en el que los grupos a cualquier lado del oxígeno son ambos alquilo sustituido con halógeno.

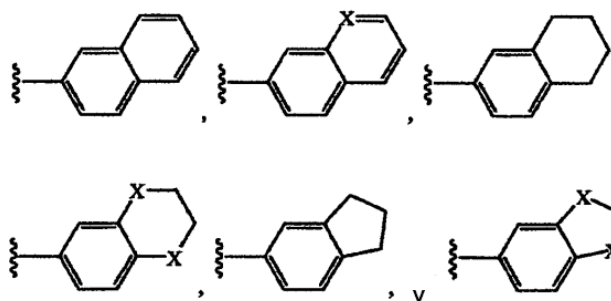
- 20 Como se usa en el presente documento, "aminoácido" se refiere a uno cualquiera de los veinte L-aminoácidos de origen natural, a sus enantiómeros D no naturales, a aminoácidos de origen no natural tales como, sin limitación, norleucina ("Nle"), norvalina ("Nva"), L- o D-naftalanina, ornitina ("Orn"), y homoarginina (homoArg) y a otros aminoácidos bien conocidos en la técnica de los péptidos tales como los descritos en M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1^a y 2^a ed. revisada, Springer-Verlag, Nueva York, N.Y., 1984 y 1993, y Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2^a ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.

25 Cuando dos sustituyentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, o forman un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de seis miembros, significa que la siguiente estructura:



30

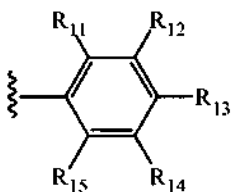
puede ser representativa de, por ejemplo, las siguientes estructuras:



en las que X es un heteroátomo.

- 35 En la presente divulgación, cuando un compuesto en particular comprende un centro quiral, el ámbito de la presente divulgación también incluye las composiciones que comprenden la mezcla racémica de los dos enantiómeros, así como las composiciones que comprenden cada enantiómero de forma individual básicamente libre del otro enantiómero. Por lo tanto, por ejemplo, en el presente documento se contempla una composición que comprende el enantiómero S básicamente libre del enantiómero R, o una composición que comprende el enantiómero R básicamente libre del enantiómero S. "Básicamente libre" significa que la composición comprende menos de un
- 40 10%, o menos de un 8%, o menos de un 5%, o menos de un 3%, o menos de un 1% del enantiómero minoritario. Si el compuesto en particular comprende más de un centro quiral, el ámbito de la presente divulgación también incluye

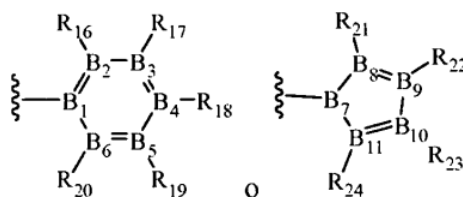
- las composiciones que comprenden una mezcla de los diversos diastereómeros, así como las composiciones que comprenden cada diastereómero básicamente libre de los otros diastereómeros. La recitación de un compuesto, sin la referencia a ninguno de sus diastereómeros en particular, incluye las composiciones que comprenden los cuatro diastereómeros, las composiciones que comprenden la mezcla racémica de los isómeros R,R y S,S, las composiciones que comprende la mezcla racémica de los isómeros R,S y S,R, las composiciones que comprenden el enantiómero R,R básicamente libre de los otros diastereómeros, las composiciones que comprenden el enantiómero S,S básicamente libre de los otros diastereómeros, las composiciones que comprenden el enantiómero R,S básicamente libre de los otros diastereómeros, y las composiciones que comprenden el enantiómero S,R básicamente libre de los otros diastereómeros.
- El compuesto de Fórmula I está marcado con un radioisótopo que se puede detectar usando técnicas *in vitro* o *in vivo*, que se discuten posteriormente con más detalle. En algunas realizaciones, al menos un átomo del compuesto de Fórmula I es un radioisótopo. El radioisótopo puede ser un isótopo de hidrógeno, carbono, oxígeno, nitrógeno, o halógeno. Los expertos en la materia admiten que son radiactivos un isótopo del hidrógeno, es decir, tritio (^3H), ciertos isótopos del carbono, por ejemplo, ^{11}C , ciertos isótopos del yodo, por ejemplo, ^{123}I , ciertos isótopos del flúor, por ejemplo, ^{18}F , ciertos isótopos del nitrógeno, por ejemplo, ^{13}N , y ciertos isótopos del oxígeno, por ejemplo, ^{15}O , y una vez incorporados a un compuesto, su presencia se puede detectar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo técnicas de formación de imágenes *in vivo* tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT).
- Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente tienen uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico del isótopo más abundante hallado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.
- Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la semi-vida *in vivo* o una disminución de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos indicados posteriormente en el presente documento, por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, R_1 es un heteroarilo opcionalmente sustituido. El heteroarilo se puede seleccionar entre el grupo que consiste en furano, tiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridilo o tiofenilo.
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, R_1 es un arilo opcionalmente sustituido, que puede ser fenilo. En algunas de estas realizaciones, R_1 es



en la que

- R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , y R_{15} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, perhaloalquilo, hidroxilo, alcoxi, y mercaptoalquilo, o R_{11} y R_{12} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R_{12} y R_{13} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R_{13} y R_{14} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R_{14} y R_{15} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, o forman un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de seis miembros.
- En algunas realizaciones, el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y metilenciclopropilo. En otras realizaciones, el alcoxi se selecciona entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi. En realizaciones adicionales, el halo se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, y yodo.

En algunas realizaciones, R₁ es



a) B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, y B₆ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en carbono, azufre, oxígeno, y nitrógeno;

5 b) B₇, B₈, B₉, B₁₀, y B₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en carbono, azufre, oxígeno, y nitrógeno;

c) R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, y R₂₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroalíclicilo opcionalmente sustituido, halógeno, sulfenilo, sulfiniilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, perhaloalquilo, CN, C(=Z)R', C(=Z)O', C(=Z)NR'R'', -C(R')=NR', -NR'R'', -N=CR'R'', N(R')C(=Z)R', N(R')C(=Z)NR'R'', -S(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', N(R')S(=O)R', N(R')S(=O)₂R', -O', -SR', y OC(=Z)R',

10 en los que R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroalíclicilo opcionalmente sustituido, y Z es oxígeno o azufre,

15 o R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R₁₇ y R₁₈ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R₁₈ y R₁₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, o forman un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de seis miembros;

con la condición de que,

R₁₆ no existe cuando B₂ no es carbono,

R₁₇ no existe cuando B₃ no es carbono,

25 R₁₈ no existe cuando B₄ no es carbono,

R₁₉ no existe cuando B₅ no es carbono, y

R₂₀ no existe cuando B₆ no es carbono; y

d) R₂₁, R₂₂, R₂₃, y R₂₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroalíclicilo opcionalmente sustituido, halógeno, sulfenilo, sulfiniilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, perhaloalquilo, CN, C(=Z)R', C(=Z)O', C(=Z)NR'R'', -C(R')=NR', -NR'R'', -N=CR'R'', N(R')C(=Z)R', N(R')C(=Z)NR'R'', -S(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', N(R')S(=O)R', N(R')S(=O)₂R', -O', -SR', y OC(=Z)R',

30 en los que R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroalíclicilo opcionalmente sustituido, y Z es oxígeno o azufre,

35 o R₂₁ y R₂₂ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R₂₂ y R₂₃ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, o R₂₃ y R₂₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros, o forman un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido de seis miembros;

con la condición de que,

R₂₁ no existe cuando B₈ no es carbono,

R₂₂ no existe cuando B₉ no es carbono,

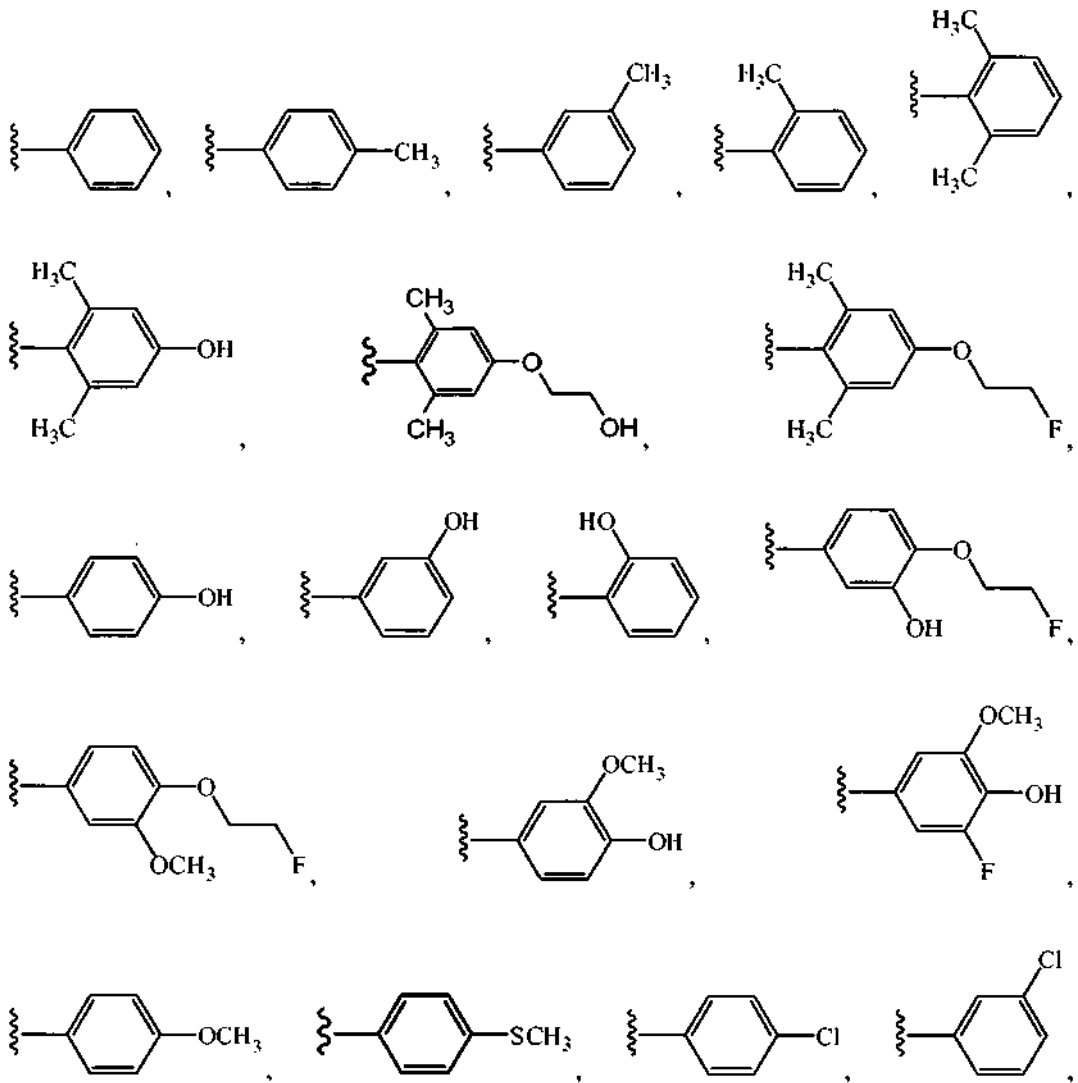
45 R₂₃ no existe cuando B₁₀ no es carbono, y

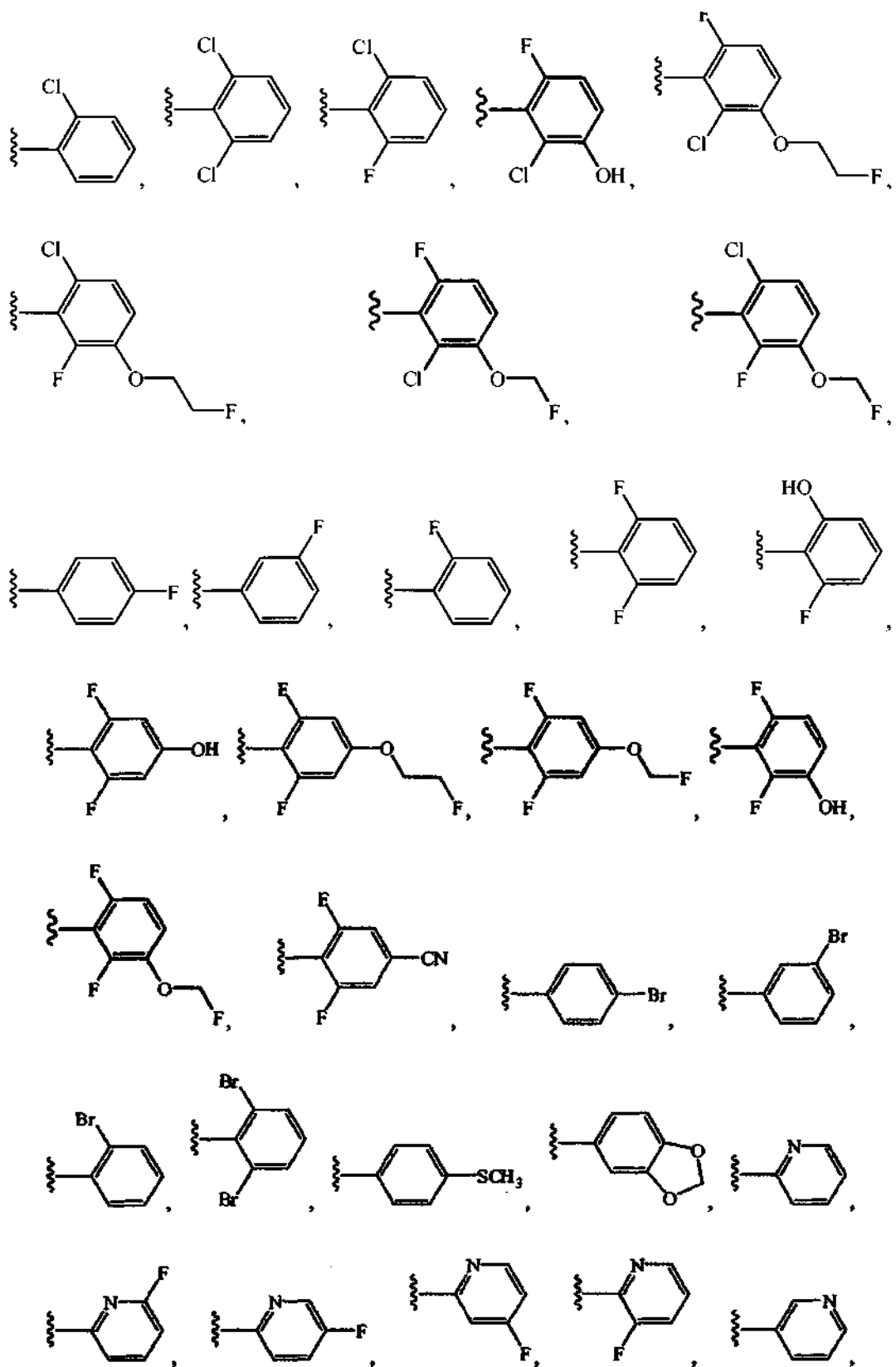
R₂₄ no existe cuando B₁₁ no es carbono.

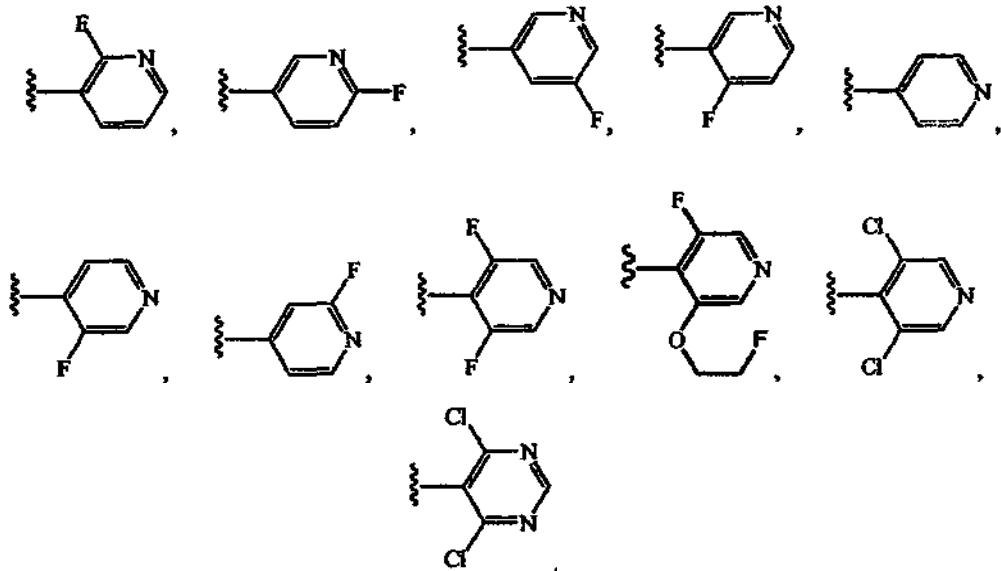
En algunas realizaciones, al menos tres de B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, y B₆ son carbono. En otras realizaciones, al menos dos de B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, y B₆ son carbono. En otras realizaciones, al menos uno de B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, y B₆ es carbono.

50 En algunas realizaciones, al menos tres de B₇, B₈, B₉, B₁₀, y B₁₁ son carbono. En otras realizaciones, al menos dos de B₇, B₈, B₉, B₁₀, y B₁₁ son carbono. En realizaciones adicionales, al menos uno de B₇, B₈, B₉, B₁₀, y B₁₁ es carbono.

En alguna de las realizaciones anteriores, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

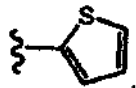




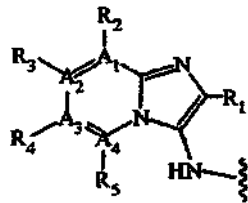


y

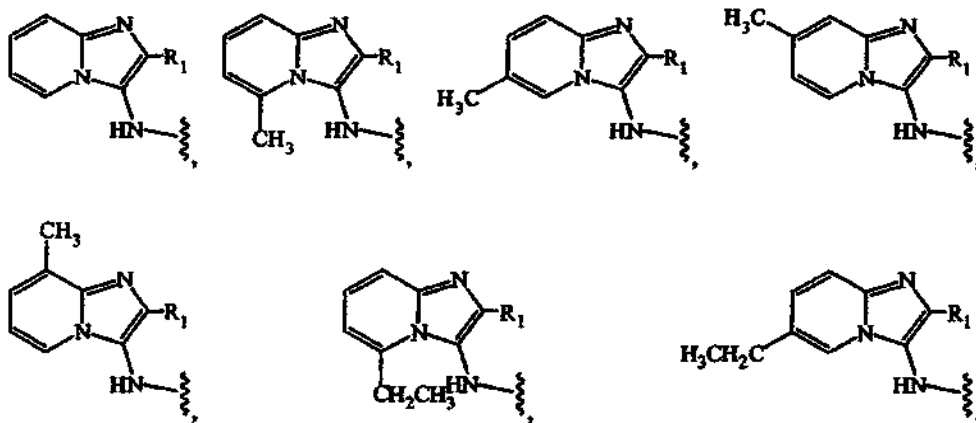
5

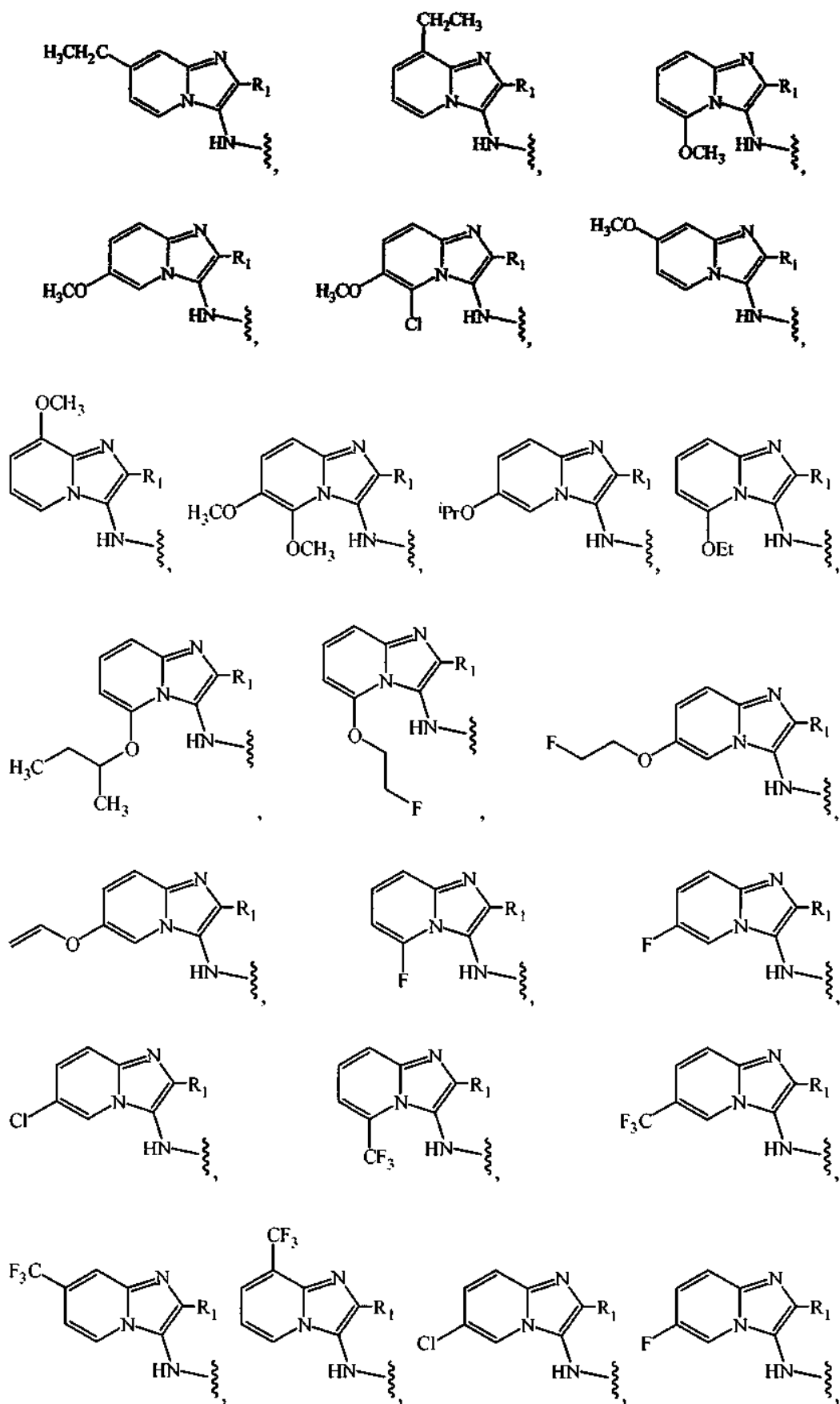


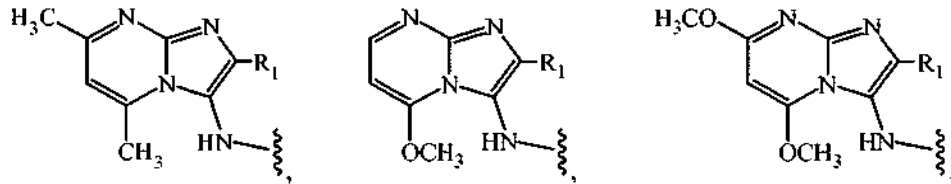
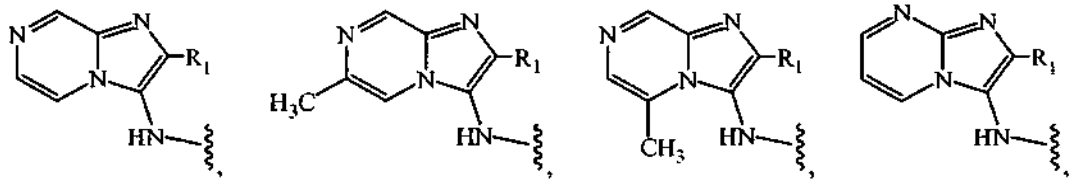
En el compuesto de Fórmula I, el resto



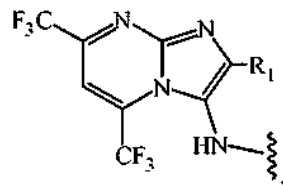
se selecciona entre el grupo que consiste en



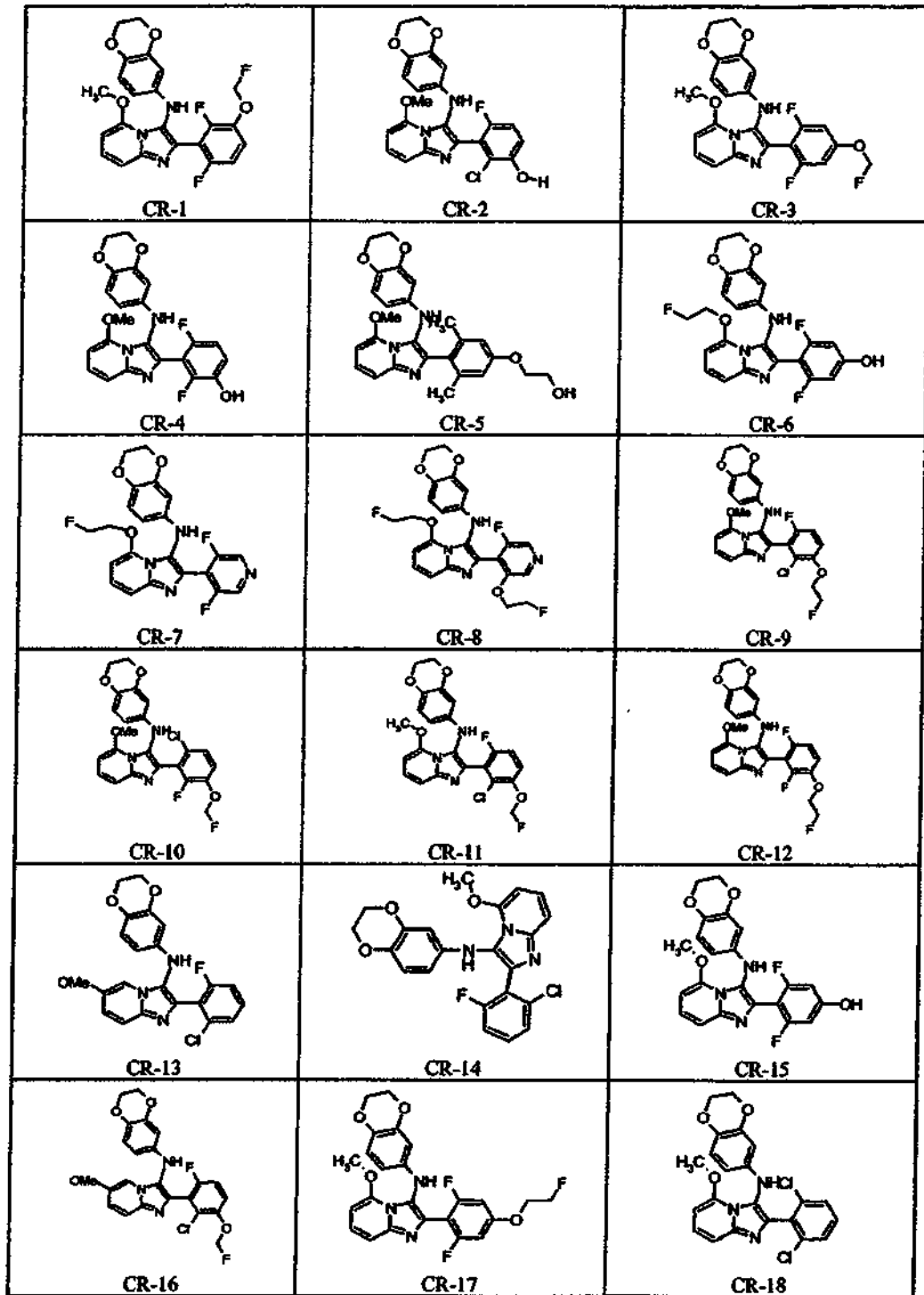


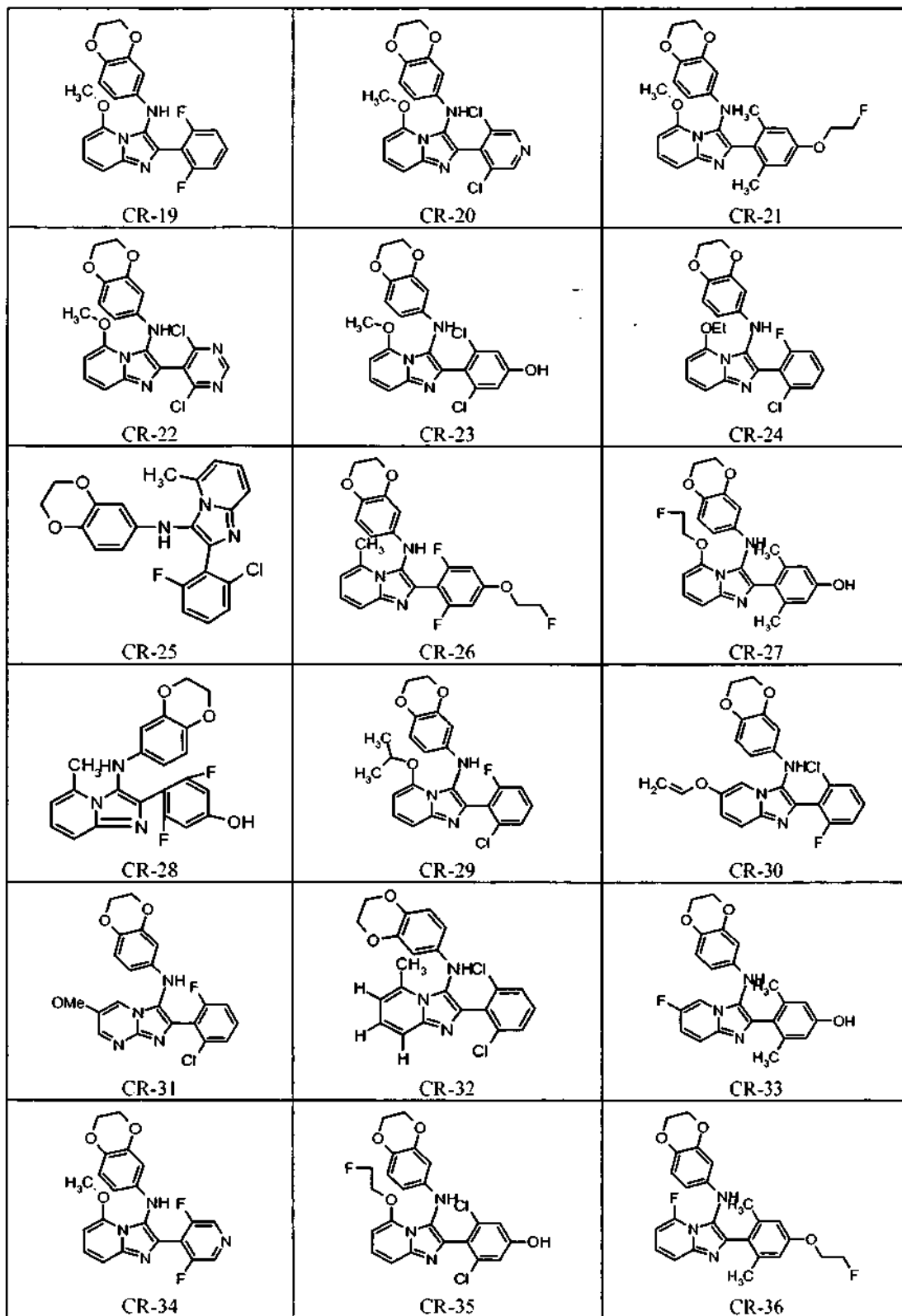


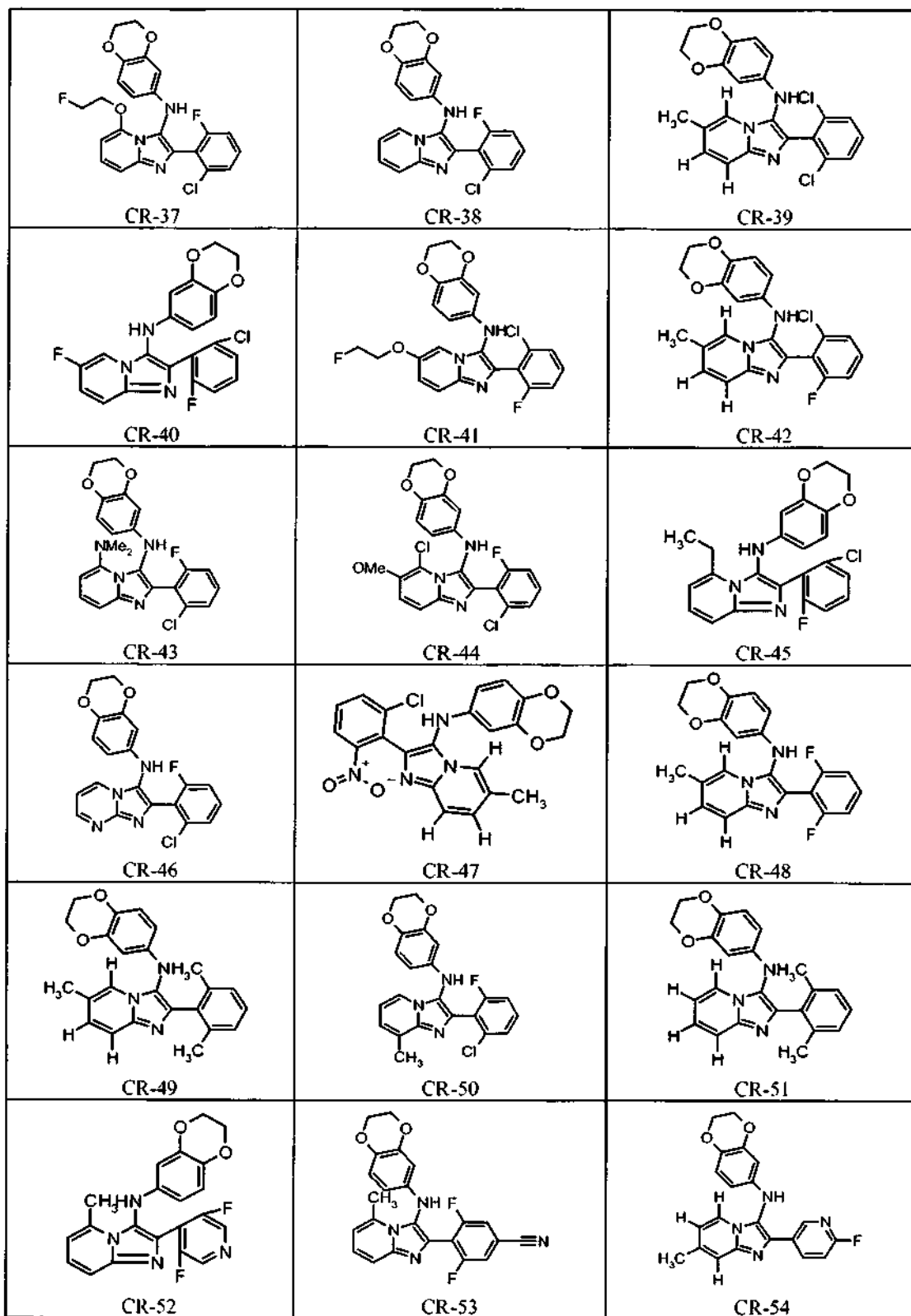
y

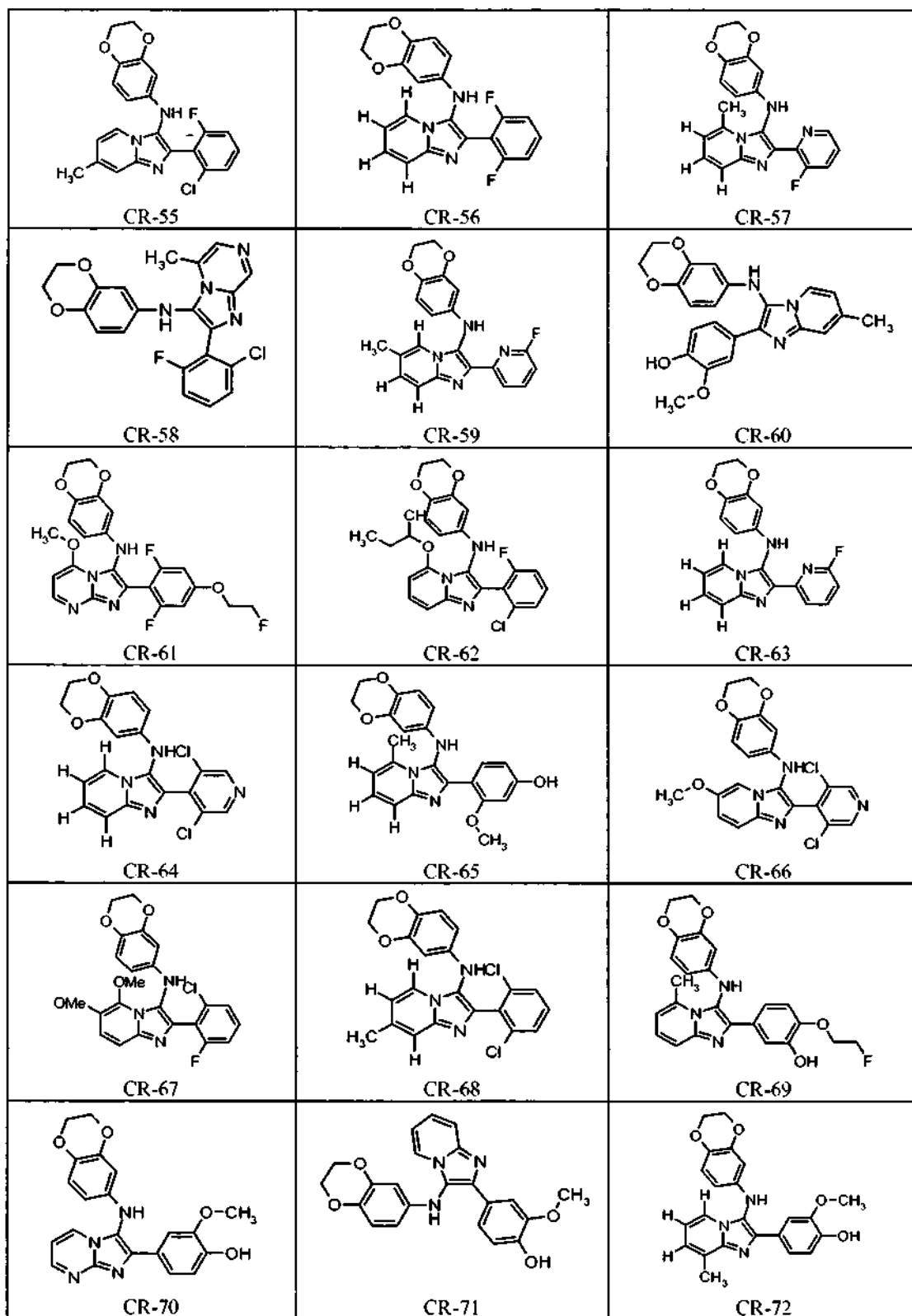


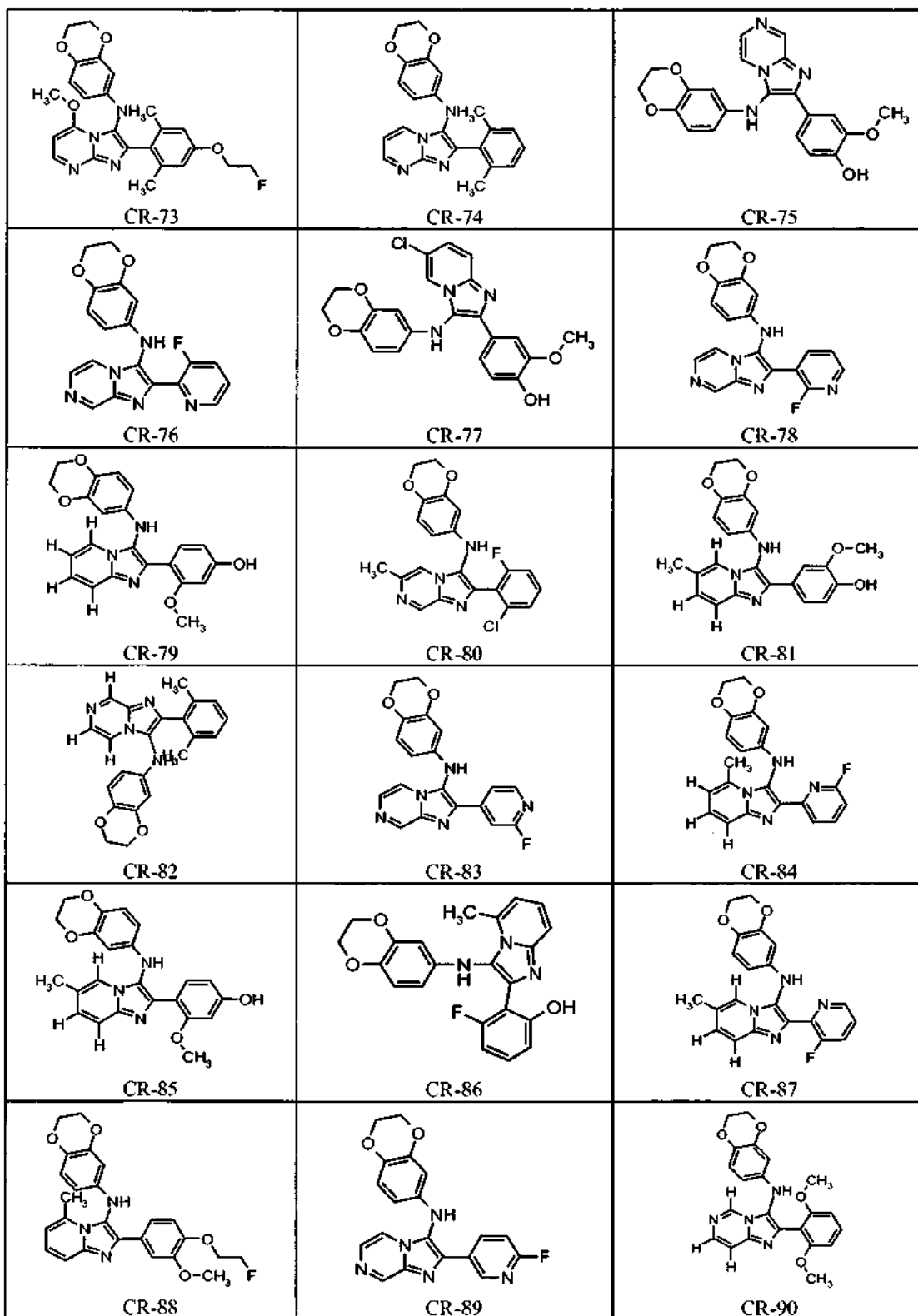
5 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en las versiones radiomarcadas de:

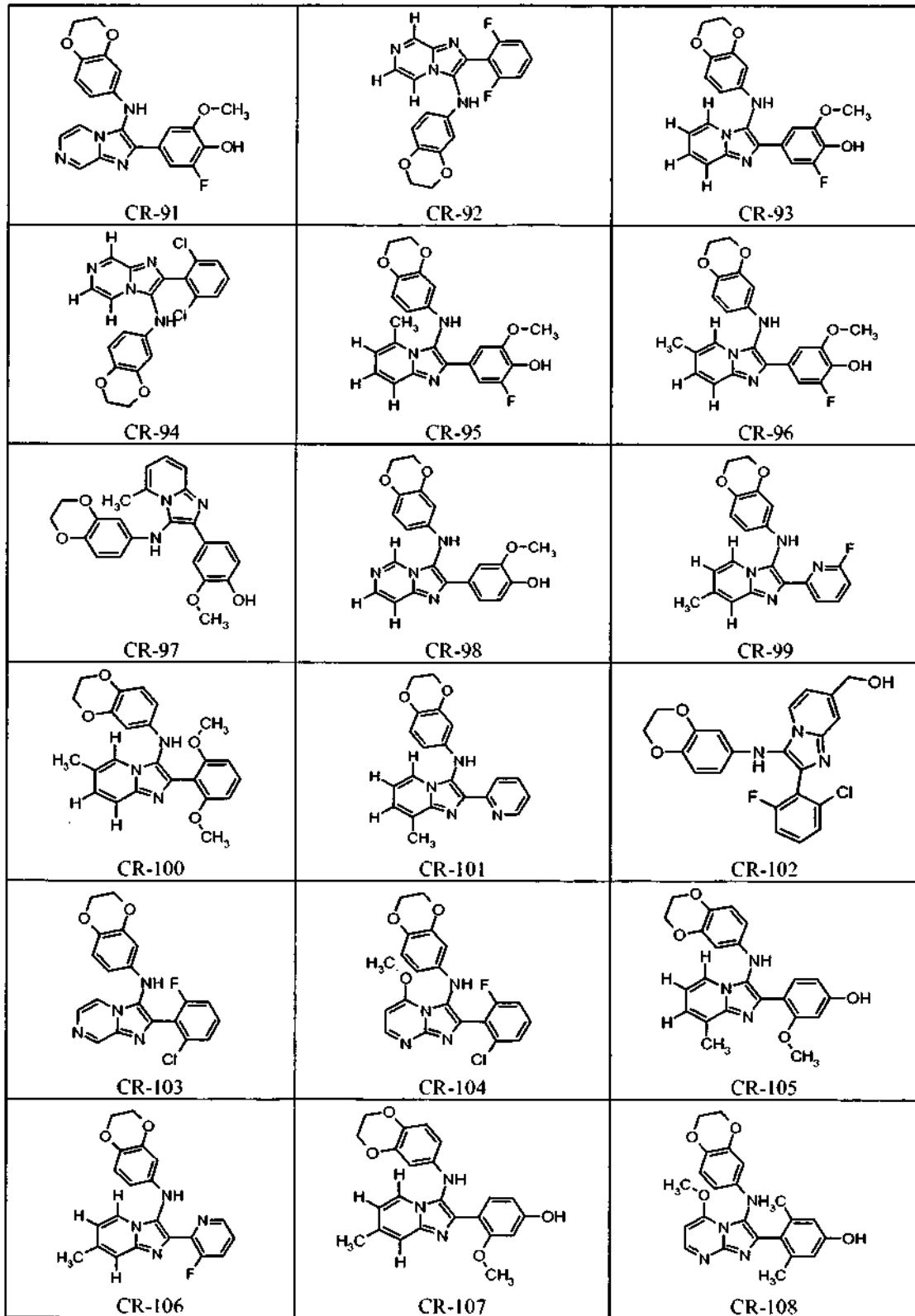


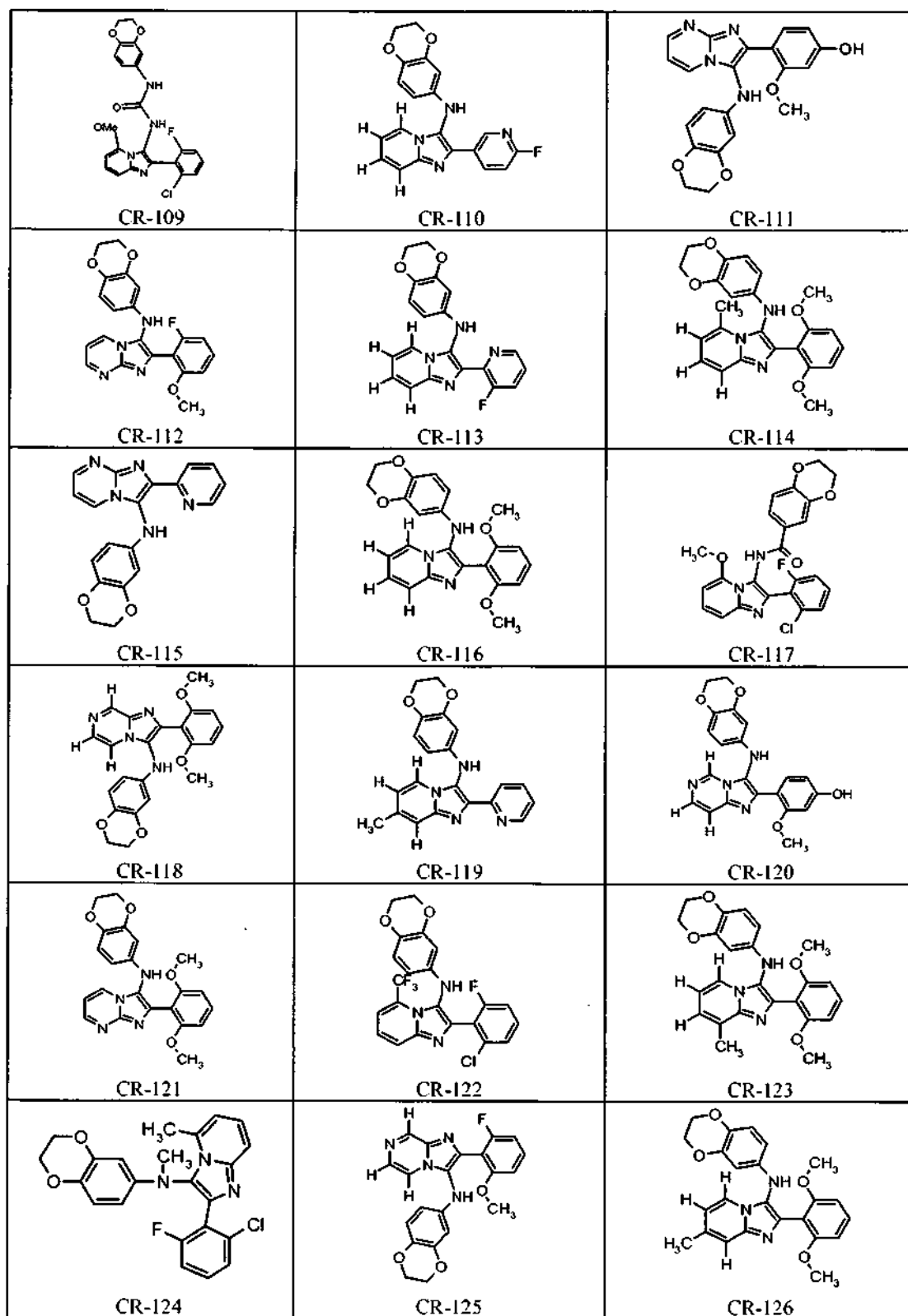


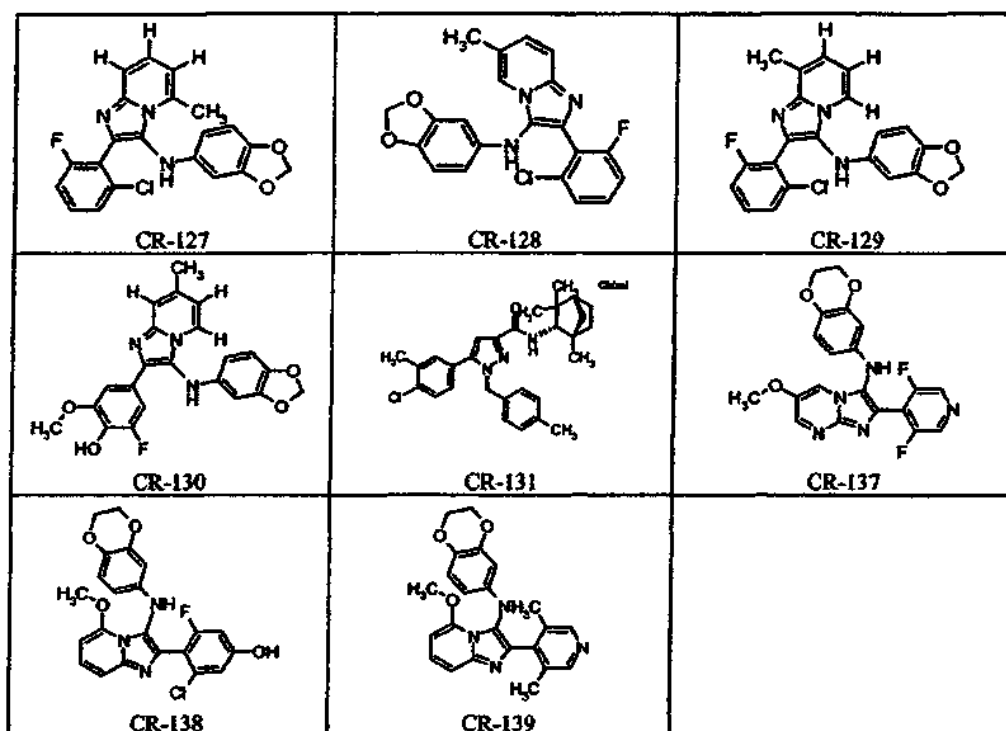




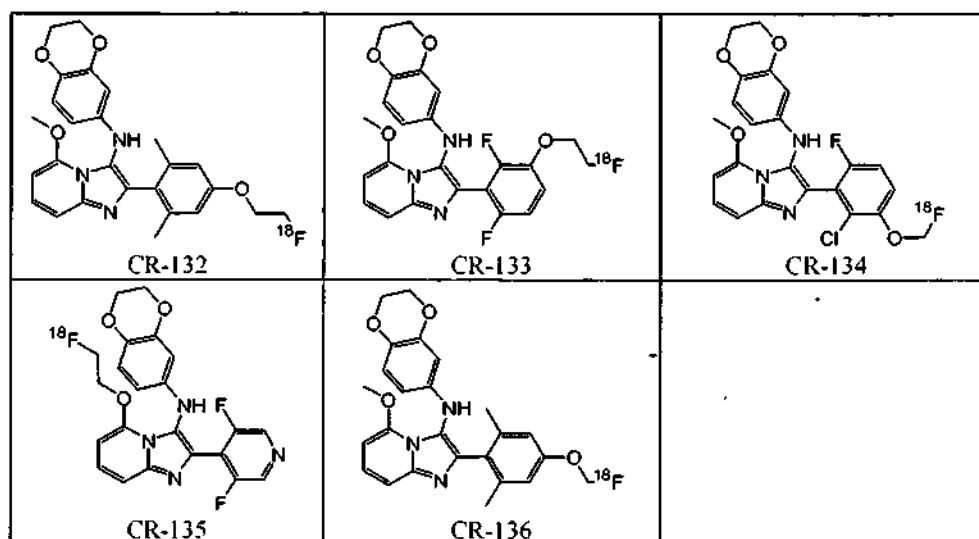






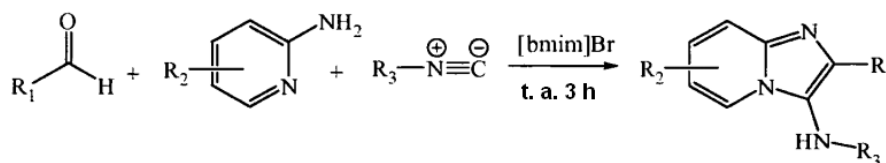


5 Ciertos compuestos desvelados en el presente documento son agentes de formación de imágenes *in vivo* radiomarcados de Fórmula I útiles, entre otras cosas, para la formación de imágenes de receptores cannabinoides CB2 en el sistema nervioso central (SNC) para diagnosticar anomalías en el SNC. Las formas radiomarcadas preferidas de los compuestos de Fórmula I son versiones con radioisótopos de alguno de los compuestos de Fórmula I como se han descrito anteriormente. En algunas realizaciones, los agentes de formación de imágenes *in vivo* son compuestos de Fórmula I descritos anteriormente que comprenden un átomo de halógeno en el que átomo de halógeno es un radiohalógeno. En algunas realizaciones, tales compuestos comprenden ^{123}I y son particularmente adecuados para la formación de imágenes por SPECT. En otras realizaciones, los compuestos comprenden ^{11}C o ^{18}F y son particularmente adecuados para la formación de imágenes por PET. A continuación se proporcionan ejemplos de algunos compuestos marcados con ^{18}F :



15 Las formas radiomarcadas de los compuestos de Fórmula I son útiles como radioligandos para determinar la unión de los compuestos al receptor canabinoide CB2. También son útiles como compuestos de partida marcados para determinar el metabolismo del compuesto en animales.

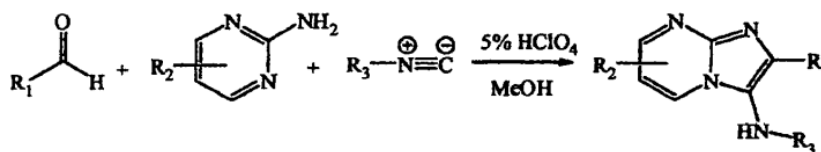
Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden sintetizar usando técnicas sintéticas de química orgánica bien conocidas. Por ejemplo, las imidazo[1,2-a]piridinas desveladas en el presente documento se pueden sintetizar usando el esquema general de reacción expuesto en el Esquema 1:



ESQUEMA 1

en el que bmim es bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio, y R_1 , R_2 y R_3 se pueden seleccionar para coincidir con el compuesto deseado desvelado el presente documento. Los detalles experimentales completos se encuentran en Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A. "Ionic liquid promoted one-pot synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines," Tetrahedron Lett. 2006, 47, 3031-3034. Una metodología sintética alternativa se desvela en Sharma, A.; Behera, G.B. "Condensation of 2-Substituted N-Phenacylium Bromide with p-Dimethylaminobenzaldehyde & p-Nitrosodimethylaniline," Indian J. Chem. 1976, 14B, 551-552.

Las imidazo[1,2-a]pirimidinas desveladas en el presente documento se pueden sintetizar usando el esquema general de reacción expuesto en el Esquema 2:



ESQUEMA 2

Los detalles experimentales completos se encuentran en Bienaymé, H; Bouzid, K. "A New Heterocyclic Multicomponent Reaction for the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles," Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37(16), 2234-2237.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención se pueden preparar convenientemente por reacción de un compuesto precursor con una fuente adecuada de un radioisótopo deseado. Un "compuesto precursor" comprende un derivado no marcado del compuesto marcado, diseñado de modo que la reacción química con una forma química conveniente del radioisótopo se produzca en el sitio específico; se puede llevar a cabo en un número mínimo de etapas (idealmente en una etapa única); y sin necesidad de una purificación considerable (idealmente sin purificación adicional), para obtener el compuesto marcado deseado. Tales compuestos precursores son sintéticos y se pueden obtener convenientemente con una elevada pureza química. El compuesto precursor puede comprender opcionalmente un grupo protector para ciertos grupos funcionales del compuesto precursor. El término "grupo protector" significa un grupo que inhibe o elimina las reacciones químicas no deseadas, pero que se diseña para ser lo suficientemente reactivo para que se pueda escindir del grupo funcional en cuestión en condiciones lo suficientemente suaves para que no se modifique el resto a la molécula. Después de la desprotección, se obtiene el compuesto marcado deseado. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodorora W. Greene y Peter G. M. Wuts, (tercera edición, John Wiley & Sons, 1999). Los radiohalógenos son los radioisótopos preferidos de la presente invención, siendo los más preferidos radioyodo y radioflúor.

Cuando el radioisótopo es radioyodo, los compuestos precursores preferidos son los que comprenden un derivado que experimenta una yodación electrófila o nucleófila o experimenta una condensación con un aldehído o una cetona marcada. Los ejemplos de esta primera categoría son:

- (a) derivados organometálicos tales como un compuesto de trialquilestannano (por ejemplo, trimetilestannilo o tributilestannilo), o de trialquilsilano (por ejemplo, trimetilsililo) o de organoboro (por ejemplo, ésteres de boronato u organotrifluoroboratos);
- (b) un bromuro de alquilo no radioactivo para el intercambio de halógeno o tosilato, mesilato o triflato de alquilo para la yodación nucleófila;
- (c) anillos aromáticos activados para la yodación nucleófila (por ejemplo, derivados de sales de aril yodonio, de aril diazonio, de aril trialquilamonio o de nitroarilo);
- d) anillos aromáticos activados para la yodación electrófila (por ejemplo para la yodación en los sitios *orto* de fenoles y anilinas).

El compuesto precursor comprende preferiblemente: un átomo de halógeno no reactivo tal como un yoduro o bromuro de arilo (para permitir el intercambio de radioyodo); un grupo organometálico (por ejemplo, un compuesto de trialquilestaño, trialquilsililo u organoboro); o un grupo orgánico tal como triazenos o un buen grupo saliente para la sustitución nucleófila tal como una sal de yodonio. Para la radioyodación, el compuesto precursor comprende

preferiblemente un grupo organometálico, lo más preferiblemente trialkilestaño. Los compuestos precursores y los procedimientos para la introducción de radioyodo en moléculas orgánicas se describen en Bolton [J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)]. Los compuestos organoborados de éster de boronato adecuados y su preparación se describen en Kabalka et al [Nucl. Med. Biol., 29, 841-843 (2002) y 30, 369-373(2003)]. Los organotrifluoroboratos adecuados y su preparación se describen en Kabalka et al [Nucl. Med. Biol., 31, 935-938 (2004)].

La radiofluoración se puede llevar a cabo mediante el marcado directo usando la reacción de fluoruro-¹⁸F con un grupo químico adecuado en un compuesto precursor que tenga un buen grupo saliente, tal como bromuro de alquilo, mesilato de alquilo o tosilato de alquilo. También se puede introducir ¹⁸F por alquilación de grupos N-haloacetilo con un reactivo ¹⁸F(CH₂)₃OH, para obtener los derivados -NH(CO)CH₂O(CH₂)₃¹⁸F. Para los sistemas arilo, las reacciones de desplazamiento nucleófilo con fluoruro-¹⁸F a partir de una sal de arildiazonio, un compuesto de nitroarilo o una sal de amonio cuaternario son rutas adecuadas para los derivados de aril-¹⁸F. Se puede obtener un compuesto de la presente invención marcado con ¹⁸F por formación de ¹⁸F fluorodialquilaminas y posterior formación de la amida cuando la ¹⁸F fluorodialquilamina se hace reaccionar con un precursor que contiene, por ejemplo, un cloruro de ácido, P(O)Ph₃ o un éster activado. Otros detalles de las rutas sintéticas de los derivados marcados con ¹⁸F se describen en Botton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

Los compuestos de Fórmula I son agentes de formación de imágenes que se pueden usar en técnicas de formación de imágenes *in vitro* o *in vivo*. Las técnicas de formación de imágenes *in vivo* son técnicas diagnósticas no invasivas que generalmente involucran la administración de un compuesto que comprende un resto detectable que se puede detectar externamente al sujeto. Generalmente, estos procedimientos comprenden la administración a un sujeto de un compuesto de Fórmula I de la presente invención, disuelto o dispersado en un vehículo o un diluyente farmacéutico adecuado. El compuesto de Fórmula I se une de forma selectiva a los receptores cannabinoides CB2, permitiendo por lo tanto la formación de imágenes de los receptores y la posibilidad de evaluar, entre otras, la química del tejido en particular, la eficacia de los fármacos, y la función de los órganos. Las técnicas de formación de imágenes *in vivo* adecuadas para la práctica de los procedimientos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

En algunas realizaciones, la formación de imágenes se lleva a cabo como parte de un ensayo *in vitro*. En estas realizaciones, el compuesto radiomarcado de Fórmula I se administra a un tejido, célula, lisado celular, o a una mezcla de los mismos que comprende el receptor CB2, *in vitro*. A continuación se pueden determinar *in vitro* la unión del compuesto al tejido o célula en particular o la eficacia de los fármacos en la modulación de la actividad del receptor CB2 usando ensayos *in vitro* bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de tal ensayo se describe posteriormente en el Ejemplo 2. Otros ejemplos incluyen poner en contacto una biopsia obtenida de un sujeto con un compuesto de Fórmula I para determinar si tal biopsia contiene receptores CB2, que puede ser indicativo de un trastorno tal como esclerosis múltiple.

En ciertas enfermedades, la expresión del receptor CB2 en un sujeto se regula positivamente. En algunos casos, la expresión del receptor CB2 se regula positivamente solo en una región particular del tejido, por ejemplo, una lesión en un tejido, tal como nódulos en el cerebro o linfáticos. Cuando los compuestos desvelados en el presente documento se administran a un sujeto, los compuestos desvelados en el presente documento se unen preferiblemente a los receptores CB2. Cuando el compuesto comprende un resto detectable adecuado para la formación de imágenes *in vivo*, se puede determinar la localización y el grado de unión del compuesto. Por lo tanto, si se mide el grado de unión, es decir, la concentración local de los compuestos de Fórmula I, en un sujeto contra un fondo, las áreas que muestren una mayor unión, es decir, que tengan mayores concentraciones de los compuestos de Fórmula I, coincidirán con las áreas que tienen células que expresan CB2 en mayor grado, es decir, el área deseada.

La concentración o el grado de unión se pueden medir usando técnicas de formación de imágenes *in vivo* bien conocidas en la técnica, tales como barrido por PET o SPECT (para una visión de conjunto véase "Textbook of In vivo Imaging in Vertebrates" 2007; publicado por John Wiley & Sons: Ntziachristos et al, Eds.). En estas técnicas, se administra a un sujeto una composición que comprende un compuesto radiomarcado adecuadamente. El compuesto radiomarcado es típicamente el que sea selectivo para un receptor en particular. En el contexto de la presente divulgación, la composición que se va a administrar al sujeto comprende un compuesto radiomarcado de Fórmula I, que es selectivo para CB2. En la formación de imágenes por PET, el resto detectable es un emisor de positrones en el que las señales emitidas son positrones. La radiación gamma, causada por la colisión de un positrón que decae de un emisor de positrones con un electrón del cuerpo del sujeto, se detecta mediante un detector de PET. El detector puede localizar la fuente de la radiación a lo largo de una línea recta de coincidencia (también llamada formalmente "línea de respuesta" o LOR). Al dibujar numerosas líneas de respuesta (LORs), se puede identificar la fuente de la radiación, que es el área de un tejido que expresa CB2. En la formación de imágenes por SPECT, el resto detectable es un emisor gamma en el que las señales emitidas son rayos gamma. Una cámara gamma detecta estos rayos gamma, permitiendo la reconstrucción de una imagen del lugar en que se originaron los rayos gamma. Dado que el receptor CB2 se expresa en muchos tejidos diferentes, y no necesariamente en un tejido afectado, la cantidad de radiación detectada se compara con una cantidad de radiación de fondo. La radiación de fondo puede ser radiación detectada en diferentes partes del cuerpo del sujeto o en diferentes partes del mismo tejido. Si la

diferencia de radiación entre el área de interés y el fondo es mayor que un determinado umbral, entonces se puede concluir que el área de interés expresa CB2 en mayor grado que otras áreas del cuerpo, y que el área de interés puede estar afectada. En algunos casos, se obtiene una base de datos de la radiación obtenida en sujetos sanos y se calcula la cantidad de radiación promedio para un sujeto sano. El grado de la radiación detectada en un sujeto se compara con este control externo para determinar si el sujeto muestra una expresión de CB2 mayor de lo normal en el tejido en particular.

Por lo tanto, en otro aspecto, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento de formación de imágenes *in vivo* de una primera área de un tejido de un sujeto mediante el procedimiento que comprende:

- 10 la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto comprende un radioisótopo;
la medida de la señal emitida por el radioisótopo de la primera área de tejido; y
la comparación de la cantidad de señal emitida por la primera área del tejido con la cantidad de señal emitida por una muestra de control.

- 15 Los procedimientos preferidos para la formación de imágenes *in vivo* son SPECT y PET, siendo PET el más preferido.

En algunas realizaciones, la muestra de control es interna al sujeto, y puede incluir un tejido similar o una segunda área del mismo tejido. En otras realizaciones, la muestra de control es externa al sujeto, y puede incluir una base de datos de emisiones recogida a partir de varios sujetos.

- 20 En algunas realizaciones, la primera área de tejido es una parte del sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso, el sistema inmune, el tracto gastrointestinal, el pulmón, la piel, el hígado, el sistema cardiovascular, o el sistema muscular. El procedimiento de formación de imágenes *in vivo* se puede usar en un procedimiento para el diagnóstico de un trastorno en un sujeto, comprendiendo el procedimiento:

- 25 la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que el compuesto comprende un radioisótopo;
la medida de la señal emitida por el radioisótopo de una primera área de un tejido del sujeto;
la medida de la señal emitida por el radioisótopo de una segunda área de un tejido del sujeto;
la comparación de la señal emitida por el radioisótopo de la primera área del tejido con la señal emitida por el radioisótopo de la secundaria del tejido; y
30 la determinación de si la señal emitida por el radioisótopo de la primera área del tejido es mayor que la señal emitida por el radioisótopo de la segunda área del tejido.

En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor agudo y crónico, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor neuropático, relajación muscular, una enfermedad o trastorno que requiere inmunosupresión, inflamación, alergias, glaucoma, broncodilatación, neuroprotección, osteoporosis y trastornos del sistema esquelético, cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple (MS), espasticidad muscular, temblores, fibromialgia, lupus, artritis reumatoide, miastenia gravis, trastornos autoinmunes, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, migraña, pruritis, eccema, seborrea, psoriasis, culebrillas, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craneo cerebral, apoplejía, lesión de la médula espinal, cirrosis hepática, fibrosis hepática, aterosclerosis, como antitusivo, asma, náuseas, emesis, úlceras gástricas, y diarrea.

- 35 En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, diabetes mellitus de tipo I, hepatitis, psoriasis, apoplejía, migraña, cefalea en racimos, enfermedades degenerativas crónicas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Huntington, neurodegeneración asociada a la prisión, dolor periférico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor referido, arritmia, hipertensión, isquemia de miocardio, espasmo muscular, temblores, tumores malignos del cerebro, tumores de piel, adenocarcinoma de pulmón, glioma, y epiteloma de tiroides.

- 40 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno relacionado con la inmunidad seleccionado entre el grupo que consiste en rechazo de tejido en trasplantes de órganos, síndrome de malabsorción, celiaquía, enfermedades pulmonares, asma, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria del intestino, y enfermedades reumáticas.

- Preferiblemente, el procedimiento de formación de imágenes *in vivo* es un procedimiento de formación de imágenes de CB2 por tomografía por emisión de positrones (PET) o por tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT), que comprende: a) la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto radiomarcado de Fórmula I; y (b) la medida de la distribución del compuesto radiomarcado en el sujeto por PET o SPECT.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la obtención de una imagen autorradiográfica de un tejido. Este aspecto, por lo tanto, se refiere a un procedimiento para la determinación de la distribución de

receptores CB2 en un tejido que comprende la administración de un compuesto radiomarcado de Fórmula I al tejido y la obtención de una imagen del tejido.

5 Una autorradiografía es una imagen producida sobre una película de rayos X o emulsión nuclear mediante el patrón de decaimiento de emisiones (por ejemplo, partículas beta o rayos gamma) de una distribución de la sustancia radiactiva. Esta técnica se puede usar para determinar la localización tisular de una sustancia radiactiva unida a un receptor CB2. La película o emulsión se aproxima a la sección de tejido marcado para obtener la autorradiografía (también denominada autorradiograma).

10 El uso de ligandos radiomarcados para determinar la distribución tisular de receptores se denomina autorradiografía de receptores *in vivo* o *in vitro* si el ligando administra en la circulación (con la posterior retirada y sección del tejido) o se aplica a las secciones tisulares, respectivamente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I son otro aspecto de la presente invención.

15 El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano, que es objeto de tratamiento, observación o experimentación. El mamífero se puede seleccionar entre el grupo que consiste en ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, primates, tales como monos, chimpancés, y simios, y seres humanos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, y un componente fisiológicamente aceptable tal como un vehículo, un diluyente, una sal o un excipiente, o una combinación de los mismos.

20 El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto desvelado el presente documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, inyección, aerosol, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener por reacción de los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

25 El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en las células o los tejidos. Por ejemplo el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo usado habitualmente ya que facilita la captación de numerosos compuestos orgánicos por las células o los tejidos de un sujeto.

30 El término "diluyente" define compuestos químicos diluidos en agua que disuelven el compuesto de interés y estabilizan la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se usan como diluyentes en la técnica. Una solución taponada usada habitualmente es tampón fosfato salino porque mimetiza las condiciones salinas de la sangre humana. Dado que las sales del tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado modifica raras veces la actividad biológica de un compuesto.

35 El término "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o diluyente que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto por sí mismas, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación, o vehículos o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990. Para las técnicas de formación de imágenes *in vivo*, la vía preferida de administración es intravenosa.

45 De forma alternativa, se puede administrar el fármaco en un sistema dirigido de liberación de fármaco, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se dirigirán y se captarán de forma selectiva por el órgano.

50 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente divulgación se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones, que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos, y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y reconocidos en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, citado anteriormente.

55 Para inyección, los agentes desvelados en el presente documento se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Para administración transmucosal, en la formulación se usan penetrantes apropiados para

la barrera que se tiene que permear. Tales penetrantes se conoce generalmente en la técnica.

Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones aceitosas para inyección apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos que permite la preparación de soluciones altamente concentradas.

Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos desvelados en el presente documento en un sistema de cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema de cosolvente usado habitualmente es el sistema de cosolvente VPD, que es una solución de un 3% p/v de alcohol bencílico, un 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™, y un 65% p/v de polietilenglicol 300, completada en volumen con etanol absoluto. Naturalmente, se pueden variar considerablemente las proporciones del sistema de cosolvente sin sacrificar sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLYSORBATE 80™; se puede variar en tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinil pirrolidona; y se pueden usar otros azúcares o polisacáridos.

De forma alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro para composiciones farmacéuticas hidrofóbicas. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro para fármacos hidrofóbicos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad.

Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se pueden proporcionar en forma de sales con contraiones farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con numerosos ácidos que incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes próticos de lo que lo son las correspondientes formas libres ácidas o básicas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan como una ilustración de la presente invención, pero no se deberían considerar en ningún caso como limitantes del ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos

Procedimientos analíticos

HPLC/MS Analítica, Acetato Amónico (AP)

Sistema: Sistema de LC/MS Waters/Micromass ZQ2000 que consiste en un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo ZQ equipado con una interfaz de ionización por electronebulización, y un Waters Alliance HT con un Módulo de Separación 2795 y un Detector de Matriz de Fotodiodo 996.

Columna: Columna de fase inversa (Waters Xterra® MS C₁₈ 3,5 µm, 30 x 4,6 mm DI) con un sistema de cartucho de columna de guardia.

Fase Móvil: A: Acetato Amónico acuoso 10 mM; B: Acetonitrilo/Agua (95:5) en Acetato Amónico acuoso 10 mM.

Programa: programa de gradiente de 10 min. comenzando con un 30% de B (mantenimiento inicial durante 0,5 min.), durante 5 min. hasta un 100% de B, manteniendo durante 1,5 min, durante 0,5 min. hasta un 30% de B, manteniendo durante 2,5 min. El caudal fue 1 ml/min.

HPLC/MS Preparativa, Acetato Amónico (PP)

Sistema: Sistema de Autopurificación Waters/Micromass LC/ZMD que consiste en un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo ZMD equipado con una interfaz de ionización por electronebulización, y una Bomba de Gradiente Waters 600E con desgasificación en línea, Gestor de Muestras 2700 y Detector de Matriz de Fotodiodo 996.

Columna: Columna de fase inversa (Waters Xterra® Prep MS C₁₈ 5µm, 19 x 100 mm).

Fase Móvil: A: Acetato Amónico acuoso 10 mM; B: Acetonitrilo/Agua (95:5) en Acetato Amónico acuoso 10 mM.

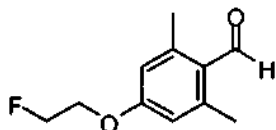
Programa: programa de gradiente de 12 min. comenzando con un 30% de B (mantenimiento inicial durante 2,5 min.), durante 8,5 min. hasta un 100% de B, durante 0,5 min. hasta un 30% de B, manteniendo durante 0,5 min. El caudal fue 17 ml/min.

Síntesis de componentes básicos

Aldehídos

Procedimiento general GP1

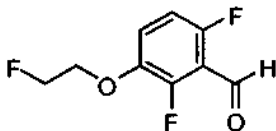
4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído



A una solución de 2-fluoroetanol (0,55 ml, 9,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,2 ml, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) a -78 °C se añadió gota a gota Tf₂O (1,44 ml, 8,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído (1,02 g, 6,8 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) + DMF (2 ml). Después de agitar durante 1 h se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

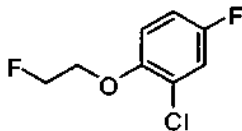
A continuación la mezcla se diluyó con éter dietílico (200 ml) y esta mezcla se lavó con H₂O (2 x 40 ml), HCl 1 M (40 ml), NaOH 1 M (40 ml) y salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar hasta sequedad se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo (1,01 g, 76%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 2,60. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,5, 161,4, 144,4, 126,4, 115,3, (82,4 + 80,7, d, *J* = 170 Hz), (67,0 + 66,8, d, *J* = 20 Hz), 21,0.

2,6-difluoro-3-(2-fluoroetoxi)benzaldehído



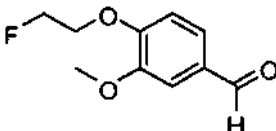
Preparado de acuerdo con GP1 usando 2-fluoroetanol (0,34 ml, 5,8 mmol), 2,6-difluoro-3-hidroxibenzaldehído (700 mg, 4,43 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,89 ml, 11,1 mmol) y Tf₂O (0,92 ml, 5,5 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (647 mg, 72%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H).

2-cloro-4-fluoro-1-(2-fluoroetoxi)benceno



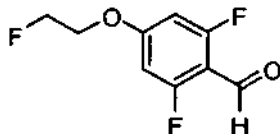
Preparado de acuerdo con GP1 usando 2-fluoroetanol (0,85 ml, 14,5 mmol), 2-cloro-4-fluorofenol (1,67 g, 11,4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,00 ml, 29,2 mmol) y Tf₂O (2,40 ml, 14,5 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) con la excepción de que el fenol se añadió en CH₂Cl₂ puro (3 ml). Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (2,22 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,12 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H).

4-(2-fluoroetoxi)-3-metoxibenzaldehído



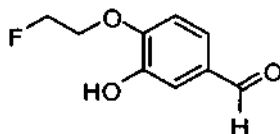
Preparado de acuerdo con GP1 usando 2-fluoroetanol (628,0 mg, 9,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,56 ml, 2,1 mmol), Tf_2O (1,51 ml, 9,1 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) y vainillina (1,06 g, 7,0 mmol) en CH_2Cl_2 :DMF 2:1 (6 ml) para obtener el compuesto del título (1,41 g, 100%). LCMS m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 99/84.

2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzaldehído



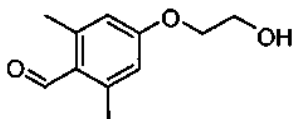
5 Preparado de acuerdo con GP1 usando 2-fluoroetanol (628,0 mg, 9,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,56 ml, 2,1 mmol), Tf_2O (1,51 ml, 9,1 mmol) y 2,6-difluoro-4-hidroxibenaldehído (1,10 g, 7,0 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 84%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,20 (s, 1H, CHO), 6,54-6,51 (m, 2H, ArH), 4,83-4,81 (m, 1H, CH_2), 4,72-4,70 (m, 1H, CH_2), 4,31-4,30 (m, 1H, CH_2), 4,24-4,22 (m, 1H, CH_2). LCMS m/z 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 99/45.

4-(2-fluoroetoxi)-3-hidroxibenaldehído



15 Preparado de acuerdo con GP1 usando 2-fluoroetanol (628,0 mg, 9,28 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,56 ml, 2,1 mmol), Tf_2O (1,51 ml, 9,1 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) y 3,4-dihidroxibenaldehído (967,0 mg, 7,0 mmol) en CH_2Cl_2 :DMF 2:1 (6 ml). El tratamiento siguió el procedimiento general con la excepción de que la extracción con NaOH (1 M) se acidificó con HCl (ac.) y se extrajo con EtOH para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 86%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,76 (s, 1H, CHO), 7,42-7,39 (m, 1H, ArH), 7,33-7,32 (m, 1H, ArH), 7,11-7,09 (m, 1H, ArH), 4,85-4,84 (m, 1H, CH_2), 4,74-4,72 (m, 1H, CH_2), 4,53 (s, 1H, OH), 4,41-4,39 (m, 1H, CH_2), 4,34-4,32 (m, 1H, CH_2). LCMS m/z 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 56/53.

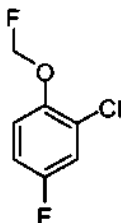
20 4-(2-hidroxietoxi)-2,6-dimetilbenaldehído



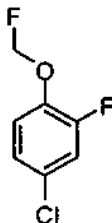
25 Un matraz seco se cargó con 4-hidroxi-2,6-dimetilbenaldehído (2,04 g, 13,6 mmol), carbonato de etileno (1,58 g, 17,9 mmol) y K_2CO_3 (2,81 g, 20,3 mmol) en DMF (30 ml) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en éter dietílico (400 ml) y la fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 100 ml), HCl 2 M (50 ml) y NaOH 2 M (50 ml). La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera seguido de secado sobre Na_2SO_4 para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo (1,58 g, 60%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 2H), 2,60 (s, 6H).

Procedimiento general GP2

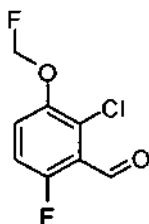
2-cloro-4-fluoro-1-(fluorometoxi)benceno



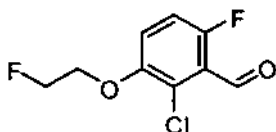
30 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 2-cloro-4-fluorofenol (1,03 g, 7,05 mmol), K_2CO_3 (1,31 g, 9,48 mmol) y CH_3CN (4 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de bromofluorometano (0,50 ml, 7,80 mmol). El recipiente se tapó y se calentó a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con éter dietílico (200 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O , NaOH 2 M y salmuera y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto del título puro en forma de un líquido incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento 1,12 g (89%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,15 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).

4-cloro-2-fluoro-1-(fluorometoxi)benceno

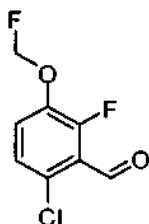
5 Preparado de acuerdo con GP2 usando 4-cloro-2-fluorofenol (1,71 g, 11,7 mmol), K₂CO₃ (1,93 g, 14,0 mmol) y bromofluorometano (1,00 ml, 15,6 mmol) para proporcionar el compuesto del título (1,94 g, 93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,07 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).

Procedimiento general GP32-Cloro-6-fluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído

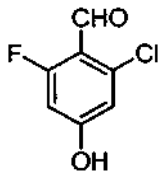
10 Un matraz seco se cargó con 2-cloro-4-fluoro-1-(fluorometoxi)benceno (1,12 g, 6,27 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -65 °C (int). Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (2,0 M, 3,50 ml, 7,00 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -50 °C. La mezcla se agitó entre -50 °C y -65 °C durante 30 min y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió DMF (1,00 ml, 12,9 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min antes de permitir que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo-agua que se acidificó ligeramente con HCl 2 M. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M, H₂O y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación proporcionó el compuesto del título en forma de unos cristales de color amarillo (1,28 g, 99%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,78 (m, sH), 5,64 (s, 1H).

2-Cloro-6-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)benzaldehído

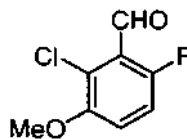
20 Preparado de acuerdo con GP3 usando 2-cloro-4-fluoro-1-(2-fluoroetoxi)benceno (2,22 g, 11,5 mmol), *n*-BuLi (2,0 M, 6,34 ml, 12,7 mmol) y DMF (1,79 ml, 23,1 mmol) en THF (35 ml) para proporcionar el compuesto del título (2,49 g, 98%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H).

6-Cloro-2-fluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído

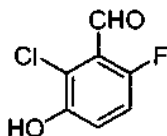
25 Preparado de acuerdo con GP3 usando 4-cloro-2-fluoro-1-(fluorometoxi)benceno (1,94 g, 10,8 mmol), *n*-BuLi (2,2 M, 5,50 ml, 12,1 mmol) y DMF (2,00 ml, 25,8 mmol) en THF (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (2,21 g, 99%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,63 (s, 1H).

2-Cloro-6-fluoro-4-hidroxibenzaldehído

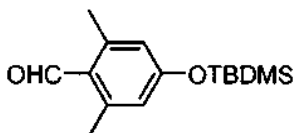
- Un matraz de fondo redondo equipado con un termómetro interno y un condensador de reflujo se cargó con 3-cloro-5-fluorofenol (20 mmol, 2,92 g), hidróxido de calcio (86 mmol, 6,36 g) y carbonato sódico (69 mmol, 7,31 g) en agua (50 ml). Se añadió cloroformo (40 mmol, 4,77 g) y la reacción se calentó a 80 °C, a esta temperatura la reacción se hizo exotérmica y se detuvo en calentamiento, después de 30 min se continuó el calentamiento y la reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. (17 ml), a continuación se filtró a través de celita y se extrajo con éter dietílico. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Parte del aceite de color rojo oscuro obtenido precipitó, el precipitado se retiró por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (522 mg, 15%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 6,77 (d, J = 1,3, 1H). 6,57 (d, J = 11,8, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,05 (s, OH), 1,63 (s, 3H), 1,25 (s, 5H).

2-Cloro-6-fluoro-3-metoxibenzaldehído

- En un matraz de fondo redondo equipado con una entrada de argón se recogió 2-cloro-4-fluoro-1-metoxibenceno (10 mmol, 1,6 g) en THF seco (20 ml) y se enfrió a -65 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (11,2 mmol, 2,5 M, 4,5 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -55 °C, se mantuvo la reacción a -65 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a -78 °C antes de añadir DMF en una porción. Se mantuvo en el baño de refrigeración durante 30 min, a continuación se dejó calentar a ta, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con éter. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,71 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,46 (s, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 3H), 3,95 (d, J = 1,5, 3H).

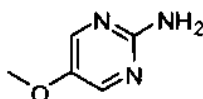
2-Cloro-6-fluoro-3-hidroxibenzaldehído

- Se recogió 2-cloro-6-fluoro-3-metoxibenzaldehído (9 mmol, 1,71 g) en CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (18,6 mmol, 1 M, 18,6 ml) durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche, a continuación se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (1,4 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 7,38 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (t, J = 9,4, 1H), 5,75 (s, 1H).

4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído

- En un matraz de fondo redondo equipado con una entrada de argón se recogió 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído (9,0 mmol, 1,2 g) en THF (75 ml). Se añadió TEA (18 mmol, 1,81 g) seguido de *t*-butilclorodimetilsilano (12 mmol, 1,81 g). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 2 h, y a continuación se concentró sobre celita. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 2,40 (d, J = 5,9, 7H), 0,81 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Aminas5-metoxipirimidin-2-amina

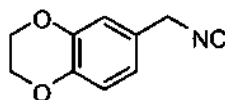


Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 2-cloro-5-metoxipirimidina (0,817 g, 5,65 mmol) y NH₃ (ac.) al 25%. El recipiente se tapó y se calentó a 150 °C durante 3h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El material resultante se disolvió en CH₂Cl₂:MeOH (1:1) y se adsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50-100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de unos cristales incoloros (386 mg, 55%). RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,06 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H).

Isocianuros

Procedimiento general GP4

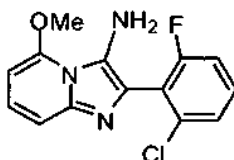
6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



Un vial de microondas equipado con una barra de agitación se añadió (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanamina (5 mmol, 825 mg) y formiato de etilo (1 ml). El vial se tapó y se calentó a 120 °C durante 15 min. La mezcla en bruto se comprobó por GCMS, y después se concentró al vacío. La mezcla en bruto se recogió en CH₂Cl₂ y se añadió reactivo de Burgess (7,5 mmol, 1,79 g) antes de tapar de nuevo el vial. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 s y a continuación se filtró a través de un lecho de sílice (eluyente: heptano/CH₂Cl₂ 3:1 hasta 100% de CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,89-6,85 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159,7, 143,8, 143,6, 125,5, 119,7, 117,6, 115,8, 64,3, 64,2, 44,9.

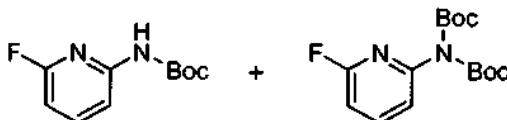
Otros componentes básicos

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-amina



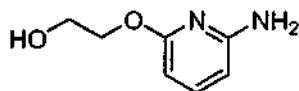
En un vial de microondas equipado con una barra de agitación magnética se disolvieron 6-metoxipiridin-2-amina (1,0 mmol, 124 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (1,2 mmol, 190 mg) y bis(trifluorometanosulfonato) de escandio(III) unido a polímero (0,05 mmol, 14 mg) en metanol (5 ml). Se añadió cianuro de trimetilsililo (3 mmol, 297 mg), se tapó el vial y se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 20 min. El vial se destapó y se añadió ácido sulfúrico (conc., 5 gotas), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 min, y a continuación se pasó a través de un cartucho SCX. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 36%). LCMS *m/z* 292 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/78.

6-Fluoropiridin-2-ilcarbamato de *t*-butilo + *N,N*-di-boc-6-fluoropiridina-2-amina



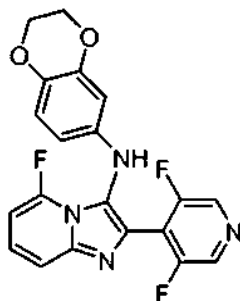
Se disolvieron 6-fluoropiridin-2-amina (5,00 g, 44,6 mmol) y Boc₂O (11,7 g, 53,5 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota NaHMDS (26,8 ml, 2 M en THF) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-20% de heptano / EtOAc) proporcionó 2,14 g de 6-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *t*-butilo y 5,73 g de *N,N*-di-Boc-6-fluoropiridina-2-amina. Rendimiento combinado 63%. 6-Fluoropiridin-2-ilcarbamato de *t*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 - 7,65 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,63 - 6,46 (m, 1H), 1,51 (s, 9H). *N,N*-di-Boc-6-Fluoropiridina-2-amina: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (td, *J* = 0,7 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 18H).

40

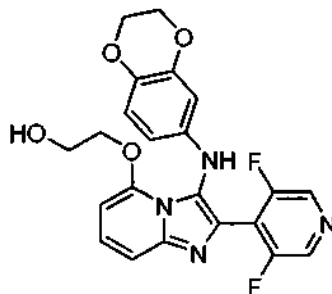
2-(6-Aminopiridin-2-iloxi)etanol

5 Se disolvieron 6-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *t*-butilo (10,0 mmol) o *N,N*-di-boc-6-fluoropiridina-2-amina (6,0 mmol) en THF seco (10 ml) y etilenglicol (6 ml) en un vial de microondas. Se añadió cuidadosamente NaH (3 eq., ~55% en peso en aceite) en porciones a través de una corriente a nitrógeno. Después de que cesara la efervescencia se tapó el vial y se calentó en el microondas (140 °C, 30 min). Se añadieron salmuera y EtOAc a la mezcla de reacción, se agitó y se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La mezcla oleosa de dos fases resultante se separó entre heptano y metanol y la fase de metanol se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, 10-80% de heptano / EtOAc) para obtener un 52-58% del producto deseado.

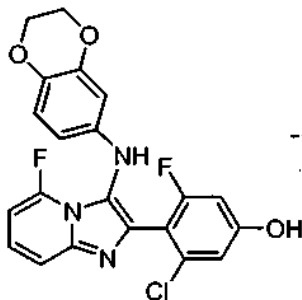
10 En una preparación usando *N,N*-di-Boc-6-fluoropiridina-2-amina (6,0 mmol) y usando calentamiento en microondas (120 °C, 30 min) fue posible aislar un 14% de *N*-Boc-2-(6-aminopiridin-2-iloxi)etanol y un 36% del compuesto del título. 2-(6-Aminopiridin-2-iloxi)etanol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163,4, 157,0, 140,9, 100,4, 99,3, 68,5, 62,6. *N*-Boc-2-(6-aminopiridin-2-iloxi)etanol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

2-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina

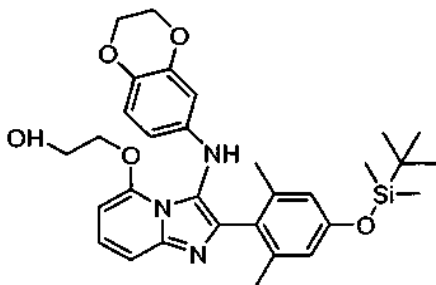
20 Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-fluoropiridin-2-amina (7,5 mmol, 840 mg), 3,5-difluoroisonicotinaldehído (9 mmol, 1290 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[*b*]-[1,4]dioxina (9 mmol, 1449 mg). El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 20-50% de EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título (1,22 g, 34%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 0,8 y 9,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 1H), 6,45 - 6,37 (m, 1H), 6,03 (dt, *J* = 2,4 y 2,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,23 - 3,98 (m, 3H). LCMS *m/z* 399 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 92/75.

2-(2-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etanol

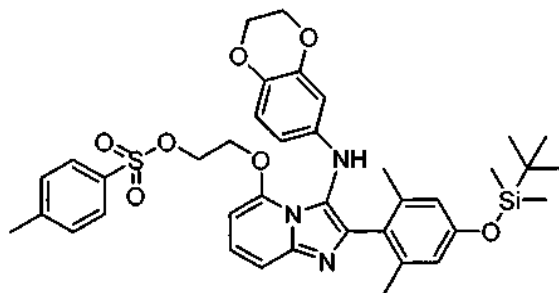
30 Se disolvió 2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (638 mg, 1,60 mmol) en THF (10 ml) y etilenglicol (107 μl, 1,2 eq.) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂ antes de añadir NaH (92,3 mg, 1,92 mmol, ~50% en peso en aceite). Se agitó 10 min a 0 °C y durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se separó entre salmuera y EtOAc, se secó y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-5% de MeOH / DCM) para obtener 427 mg de un material que mostró ser una mezcla ~1:1 del producto y un dímero mediante análisis por LCMS y RMN ¹H. Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 441 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 49/52.

3-Cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-5-fluorofenol

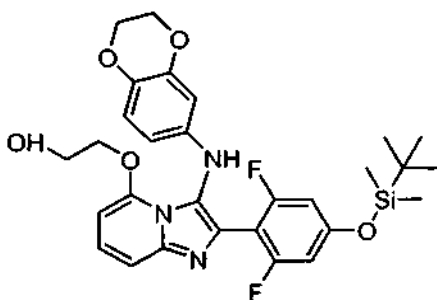
5 Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-fluoropiridin-2-amina (0,5 mmol, 56 mg), 2-cloro-6-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (0,60 mmol, 104 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,60 mmol, 97 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 - 7,28 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 1,4, 2,3, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 3H), 6,06 - 5,96 (m, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 4H). LCMS *m/z* 430 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 87/45.

2-(2-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilfenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etanol

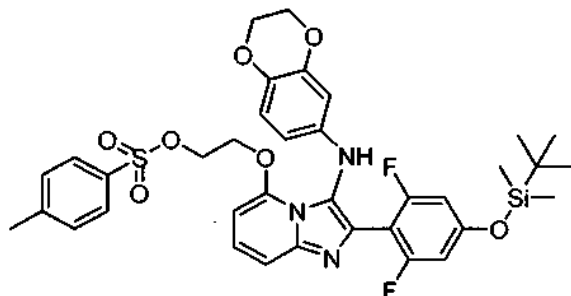
10 Preparado de acuerdo con GP5 usando 2-(6-aminopiridin-2-iloxi)etanol (2,5 mmol, 385 mg), 4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (3,0 mmol, 792 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (3,0 mmol, 483 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (473 mg, 34%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,16 (t, *J* = 7,9, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,35 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,92 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 3 H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilfenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etilo

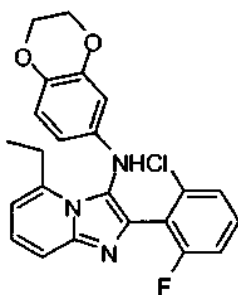
20 Se recogió 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilfenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etanol (0,5 mmol, 280 mg) en DCM (10 ml), se añadieron TEA (2,5 mmol, 252 mg) y cloruro de tosilo (0,6 mmol, 114 mg) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 48 h a ta. La mezcla bruto se concentró sobre celita y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 36%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,2, 1H), 6,34 (s, 3H), 5,87 - 5,60 (m, 3H), 4,09 - 3,73 (m, 8H), 1,95 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). LCMS *m/z* 716 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/61.

2-(2-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-2,6-difluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etanol

Preparado de acuerdo con GP5 usando 2-(6-aminopiridin-2-iloxi)etanol (2,5 mmol, 385 mg), 4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-difluorobenzaldehído (3,0 mmol, 816 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (3,0 mmol, 483 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (309 mg, 22%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,01 (dd, *J* = 0,8, 9,0, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,4, 9,0, 1H), 6,50 - 6,41 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 2H), 5,86 (dd, *J* = 2,5, 7,1, 2H), 5,71 (d, *J* = 7,4, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 4H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162,8, 162,7, 160,4, 160,2, 157,5, 150,9, 145,6, 144,4, 142,6, 136,8, 131,9, 126,4, 121,5, 117,9, 110,8, 106,4, 104,3, 104,0, 102,3, 89,7, 71,4, 64,9, 64,3, 60,8, 25,7, 18,4, -4,2. LCMS *m/z* 570 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 82/60.

4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-difluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etilo

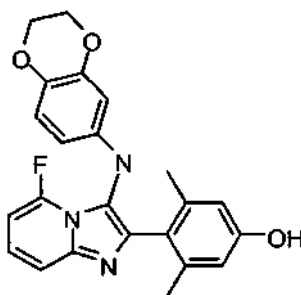
Se recogió 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-difluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-iloxi)etanol (0,54 mmol, 309 mg) en DCM (10 ml), se añadieron TEA (2,7 mmol, 273 mg) y cloruro de tosilo (0,87 mmol, 165 mg) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 48 h a ta. La mezcla bruto se concentró sobre celita y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (209 mg, 54%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1, 2H), 6,99 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 2H), 5,75 - 5,67 (m, 2H), 5,64 (d, *J* = 9,5, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,02 - 3,77 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplos de compuestos finales, por MCRProcedimiento general GP52-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

Se pesaron 6-etilpiridin-2-amina (0,25 mmol, 30 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,30 mmol, 47 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (0,30 mmol, 48 mg) en un recipiente de reacción de microondas. Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y cloruro de cinc (0,02 mmol, 3 mg) y recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla bruto se procesó a través de

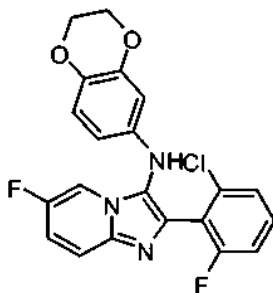
una columna de intercambio iónico SCX y a continuación se adsorbió sobre celita y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 6,00-5,94 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 4H), 3,16 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (señales significativas) 144,1, 142,0, 141,8, 130,1, 130,0, 125,2, 125,2, 125,0, 117,6, 116,2, 114,2, 114,0, 111,2, 106,6, 102,4, 64,5, 64,0, 24,3, 13,3. LCMS *m/z* 424 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/51.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-dimetilfenol



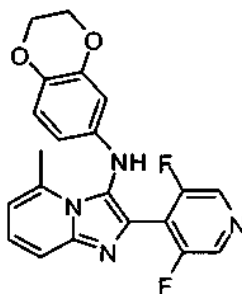
- 10 Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-fluoropiridin-2-amina (1,0 mmol, 112 mg), 2,6-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (1,2 mmol, 180 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,2 mmol, 193 mg). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 49%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,29 (m, 2H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,53-6,50 (m, 2H), 5,99 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H), 2,05 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (señales significativas) 156,8, 143,9, 141,8, 140,3, 140,2, 139,2, 136,4, 126,2, 126,1, 123,1, 116,8, 113,6, 112,0, 106,3, 101,8, 93,3, 64,4, 63,8, 19,3. LCMS *m/z* 406 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/67.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



- 20 Preparado de acuerdo con GP5 usando 5-fluoropiridin-2-amina (0,50 mmol, 56 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,60 mmol, 97 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,60 mmol, 98 mg). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 53%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,75 (m, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 9,8, 4,9, 0,6 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163,3 + 160,8 (d, *J* = 250 Hz), 155,3 + 153,0 (d, *J* = 238 Hz), 145,1, 141,0, 139,0, 138,4, 136,3, 131,3, 131,2, 131,1, 126,3, 119,7, 119,7, 119,6, 118,7, 117,7, 115,2, 115,0, 110,8, 110,4, 108,1, 103,8, 65,4, 64,9. LCMS *m/z* 414 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/70.

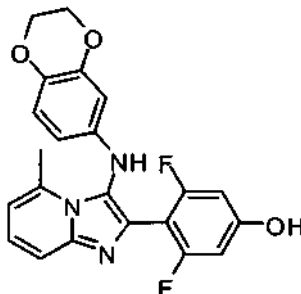
2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



- 30 Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-metilpiridin-2-amina (0,25 mmol, 27 mg), 3,5-difluoroisonicotinaldehído (0,30 mmol, 43 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,30 mmol, 48 mg). Se purificó por cromatografía

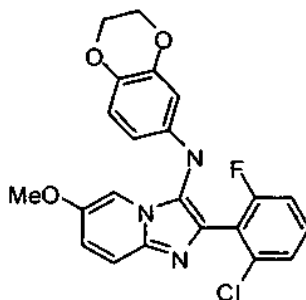
en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 24%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43-8,35 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 1H), 6,66-6,58 (m, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 4H), 2,73 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,9 + 155,3 (d, *J* = 262 Hz), 144,2, 141,6, 137,0, 136,4, 134,6, 134,3, 125,9, 117,8, 116,3, 114,1, 113,1, 106,4, 105,5, 102,2, 64,5, 63,9, 19,0. LCMS *m/z* 395 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 88/67.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorofenol



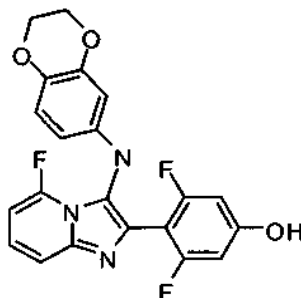
Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-metilpiridin-2-amina (0,25 mmol, 27 mg), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (0,30 mmol, 47 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,30 mmol, 48 mg). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 60%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 6,67-6,56 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,42-6,31 (m, 2H), 6,03-5,87 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,20-4,03 (m, 4H), 2,70 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162,4 + 160,0 (d, *J* = 246 Hz), 162,3 + 159,9 (d, *J* = 246 Hz), 160,7 + 160,5 + 160,4 (t, *J* = 15 Hz), 144,1, 142,0, 138,6, 136,8, 136,5, 131,4, 125,9, 123,0, 117,7, 114,8, 113,9, 113,1, 106,7, 105,9, 102,4, 64,5, 63,9, 18,9. LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/45.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-amina



Preparado de acuerdo con GP5 usando 5-metoxipiridin-2-amina (0,25 mmol, 31 mg), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (0,30 mmol, 47 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,30 mmol, 48 mg). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 54%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 4H), 3,80 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166,5 + 164,0 (d, *J* = 250 Hz), 156,1, 148,7, 147,7, 146,7, 140,2, 139,6, 136,6, 134,3 + 134,2 (d, *J* = 9 Hz), 131,4, 129,8, 127,2, 125,4 + 125,2 (d, *J* = 20 Hz), 120,6, 117,7 + 117,4 (d, *J* = 23 Hz), 112,2, 110,6, 106,1, 93,0, 68,3, 67,8, 59,8. LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/94.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorofenol

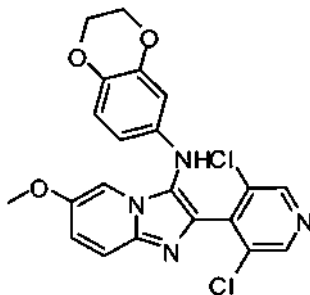


Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-fluoropiridin-2-amina (1,0 mmol, 112 mg), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,2 mmol, 190 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,2 mmol, 196 mg). Se purificó

por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (154 mg, 37%).

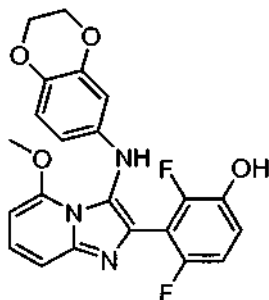
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45-7,23 (m, 2H), 6,63-6,48 (m, 2H), 6,48-6,38 (m, 2H), 5,99 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 164,3 + 161,8 (d, *J* = 247 Hz), 164,2 + 161,7 (d, *J* = 247 Hz), 161,6 + 161,4 + 161,3 (d, *J* = 15 Hz), 152,9 + 150,3 (d, *J* = 269 Hz), 146,2, 145,4, 142,9, 138,0, 132,4, 128,1, 123,9, 118,3, 113,6, 107,8, 103,3, 100,2 + 99,9 (d, *J* = 28 Hz), 95,0 + 94,8 (d, *J* = 17 Hz), 65,8, 65,3. LCMS *m/z* 414 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/60.

2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



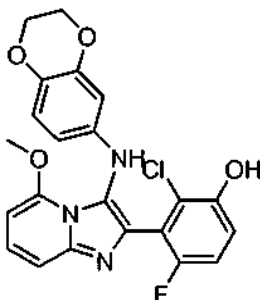
10 Preparado de acuerdo con GP5 usando 5-metoxipiridin-2-amina (0,25 mmol, 31 mg), 3,5-dicloro-4-piridinacarboxaldehído (0,30 mmol, 53 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,30 mmol, 48 mg). Se purificó por TLC preparativa (eluyente: 5% de metanol en heptano) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 3%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,7, 0,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 6,03-5,94 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,14-4,03 (m, 4H), 3,69 (s, 3H). LCMS *m/z* 414 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 91/60.

3-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,4-difluorofenol



20 Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-metoxipiridin-2-amina (2,5 mmol, 310 mg), 2,6-difluoro-3-hidroxibenzaldehído (3,0 mmol, 474 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (3,0 mmol, 483 mg). El compuesto del título precipitó en la mezcla en bruto de reacción, se recogió por filtración y se lavó posteriormente con éter dietílico (243 mg, 23%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 - 7,28 (m, 2H), 6,97 - 6,82 (m, 1H), 6,76 (t, *J* = 8,8, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 6,00 (dd, *J* = 2,6, 8,6, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,6, 1H), 4,22 - 3,98 (m, 4H), 3,80 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (señales significativas) 152,2, 145,1, 143,8, 142,3, 136,4, 123,9, 117,5, 116,7, 110,0, 109,8, 107,9, 106,7, 102,2, 64,4, 63,8, 56,2. LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/98.

25 2-Cloro-3-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4-fluorofenol



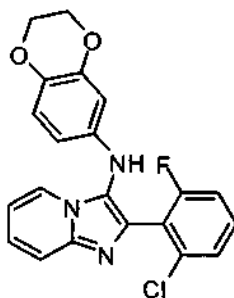
Preparado de acuerdo con GP5 usando 6-metoxipiridin-2-amina (1,7 mmol, 210 mg), 2-cloro-6-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (2,0 mmol, 348 mg) y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (2,0 mmol, 322 mg). El

compuesto del título precipitó en la mezcla en bruto de reacción, se recogió por filtración y se lavó posteriormente con metanol (232 mg, 30%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,8, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,24 (d, *J* = 7,4, 1H), 5,99 (dd, *J* = 2,6, 8,7, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,6, 1H), 4,17 - 3,94 (m, 4H), 3,77 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (señales significativas) 153,5, 152,3, 149,6, 144,9, 143,8, 136,4, 116,7, 113,7, 113,5, 106,9, 102,4, 64,4, 63,8, 56,1. LCMS *m/z* 442 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/50.

Procedimiento General GP6

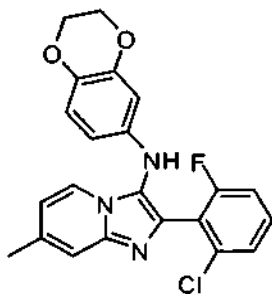
Se mezclaron la amino-piridina (0,53 mmol), el isonitrilo (0,53 mmol), el aldehído (0,53 mmol) y ZnCl₂ (10%) en un recipiente de reacción de microondas y se disolvieron/suspendieron en 1,4-dioxano (4 ml). El recipiente se tapó y se calentó a 140 °C durante 20 min. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2-5% de MeOH en CH₂Cl₂). En algunos casos se necesitó purificación posterior por pTLC (2-5% de MeOH en CH₂Cl₂).

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

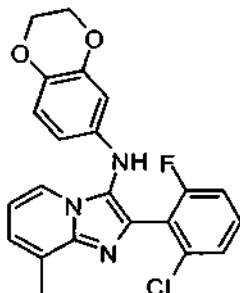


15 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-aminopiridina (30,0 mg, 0,32 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (50,0 mg, 0,32 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (51,8 mg, 0,32 mmol), y cloruro de cinc (4,4 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) para obtener el compuesto del título (28,6 mg, 23%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92-7,91 (m, 1H, ArH), 7,80-7,78 (m, 1H, ArH), 7,27-7,26 (m, 3H, ArH), 7,10-7,06 (m, 1H, ArH), 6,90-6,89 (m, 1H, ArH), 6,66-6,63 (m, 1H, ArH), 6,06-6,05 (m, 2H, ArH), 5,54 (s a, 1H, NH), 4,16-4,11 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,04 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/98,

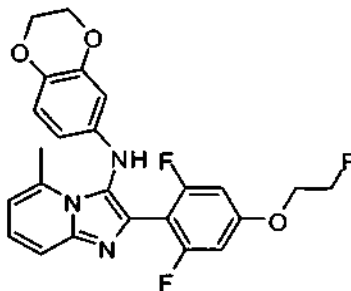
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



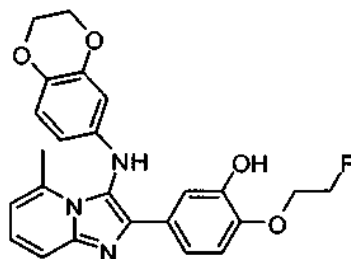
25 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-4-metilpiridina (34,6 mg, 0,32 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (50,0 mg, 0,32 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (51,8 mg, 0,32 mmol), y cloruro de cinc (4,4 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) para obtener el compuesto del título (23,6 mg, 18%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,54-7,53 (m, 1H, ArH), 7,05-7,03 (m, 3H, ArH), 6,80-6,82 (m, 1H, ArH), 6,46-6,42 (m, 2H, ArH), 5,85-5,84 (m, 2H, ArH), 5,19 (s a, 1H, NH), 3,94-3,93 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/93.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

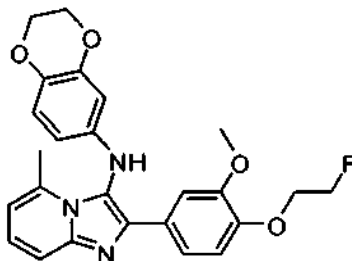
5 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-4-metilpiridina (34,6 mg, 0,32 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (50,0 mg, 0,32 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (51,8 mg, 0,32 mmol), y cloruro de cinc (4,4 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) para obtener el compuesto del título (14,1 mg, 11%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78-7,76 (m, 1H, ArH), 7,28-7,25 (m, 2H, ArH), 7,10-7,04 (m, 2H, ArH), 6,78-6,77 (m, 1H, ArH), 6,65-6,63 (m, 1H, ArH), 6,07-6,06 (m, 2H, ArH), 5,43 (s a, 1H, NH), 4,15-4,11 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,04 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/84.

2-(2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

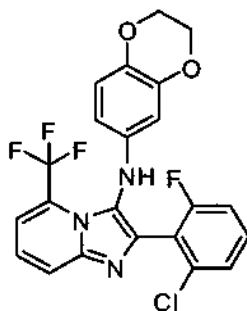
10
15 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-metilpiridina (58,0 mg; 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (108,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (7,5 mg, 4%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,41-7,39 (m, 1H, ArH), 7,24-7,22 (m, 1H, ArH), 6,65-6,62 (m, 3H, ArH), 6,54-6,52 (m, 1H, ArH), 5,89-6,84 (m, 2H, ArH), 4,76-4,74 (m, 1H, CH₂), 4,64-4,62 (m, 1H, CH₂), 4,27-4,25 (m, 1H, CH₂), 4,20-4,18 (m, 1H, CH₂), 4,12-4,10 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,04 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 456 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/67.

5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(2-fluoroetoxi)fenol

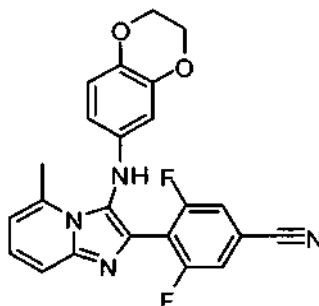
20
25 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-metilpiridina (58,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 4-(2-fluoroetoxi)-3-hidroxibenzaldehído (98,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (30,8 mg, 14%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,50-7,49 (m, 1H, ArH), 7,42-7,36 (m, 2H, ArH), 7,20-7,16 (m, 1H, ArH), 6,92-6,90 (m, 1H, ArH), 6,64-6,62 (m, 1H, ArH), 6,58-6,56 (m, 1H, ArH), 5,97-5,95 (m, 1H, ArH), 5,91-5,90 (m, 1H, ArH), 4,76-4,74 (m, 1H, CH₂), 4,67-4,66 (m, 1H, CH₂), 4,29-4,27 (m, 1H, CH₂), 4,21-4,19 (m, 1H, CH₂), 4,13-4,07 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,00 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 436 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/78. LCMS *m/z* 403 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/74.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)-3-metoxifenil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

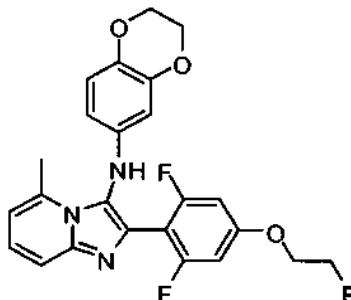
5 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-metilpiridina (58,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 4-(2-fluoroetoxi)-3-metoxibenzaldehído (98,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (58,8 mg, 25%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,58-7,50 (m, 3H, ArH), 7,14-7,10 (m, 1H, ArH), 6,81-6,80 (m, 1H, ArH), 6,73-6,71 (m, 1H, ArH), 6,50-6,48 (m, 1H, ArH), 6,16-6,15 (m, 1H, ArH), 6,00 (s, 1H, ArH), 4,82-4,81 (m, 1H, CH₂), 4,71-4,69 (m, 1H, CH₂), 4,27-4,26 (m, 1H, CH₂), 4,20-4,15 (m, 5H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 450 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/41.

10 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

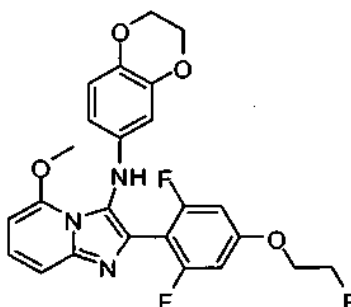
15 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-(trifluorometil)piridina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) para obtener el compuesto del título (4,7 mg, 2%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,76-7,75 (m, 2H, ArH), 7,36-7,32 (m, 2H, ArH), 7,08-7,04 (m, 2H, ArH), 6,54-6,52 (m, 1H, ArH), 6,06-6,05 (m, 1H, ArH), 6,01-5,99 (m, 1H, ArH), 4,15-3,95 (m, 4H, CH₂). LCMS *m/z* 464 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 86/64.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorobenzonitrilo

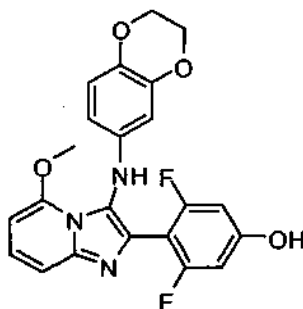
20 Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-metilpiridina (57,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (89,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) para obtener el compuesto del título (4,2 mg, 2%). LCMS *m/z* 419 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/87.

2-(2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][4,1]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

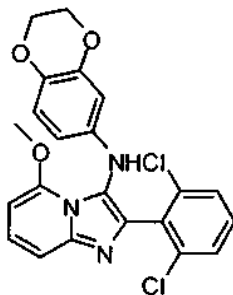
Preparado de acuerdo con GP6 usando 2-amino-6-metilpiridina (58,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (58,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (169,0 mg, 70%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,65-7,62 (s a, 1H, NH), 7,33-7,29 (m, 1H, ArH), 6,73-6,72 (m, 1H, ArH), 6,59-6,57 (m, 2H, ArH), 6,55-6,52 (m, 1H, ArH), 5,89-5,85 (m, 3H, ArH), 4,76-4,74 (m, 1H, CH₂), 4,64-4,63 (m, 1H, CH₂), 4,24-4,23 (m, 1H, CH₂), 4,18-4,16 (m, 1H, CH₂), 4,12-4,07 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,74 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 456 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/80.

10 2-(2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

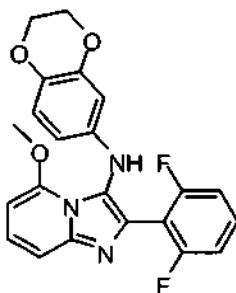
Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (108,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (72,0 mg, 29%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,26-7,24 (m, 1H, ArH), 7,10-7,09 (m, 1H, ArH), 6,65-6,63 (m, 2H, ArH), 6,53-6,51 (m, 1H, ArH), 6,17-6,15 (m, 1H, ArH), 5,98-5,96 (m, 1H, ArH), 5,91-5,90 (m, 1H, ArH), 4,76-4,74 (m, 1H, CH₂), 4,64-4,62 (m, 1H, CH₂), 4,26-4,24 (m, 1H, CH₂), 4,19-4,17 (m, 1H, CH₂), 4,10-4,06 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 472 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 90/83.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorofenol

Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (72,0 mg, 29%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,30-7,20 (m, 1H, ArH), 7,12-7,07 (m, 1H, ArH), 6,54-6,50 (m, 1H, ArH), 6,44-6,38 (m, 2H, ArH), 6,20-6,16 (m, 1H, ArH), 6,00-5,96 (m, 1H, ArH), 5,93-5,90 (m, 1H, ArH), 4,10-4,07 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,79 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/74.

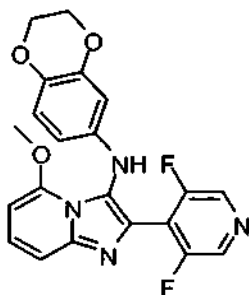
2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-diclorobenzaldehído (93,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (67,0 mg, 29%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,32 (m, 3H, ArH), 7,26-7,19 (m, 2H, ArH), 6,62-6,60 (m, 1H, ArH), 6,14-6,10 (m, 2H, ArH), 6,04-6,02 (m, 1H, ArH), 4,16-4,12 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 442 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/80.

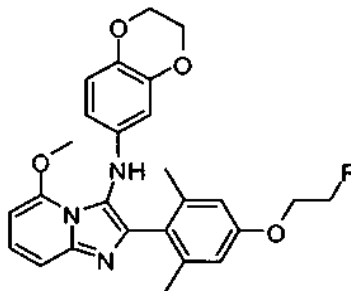
2-(2,6-difluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

10 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluorobenzaldehído (76,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (18,6 mg, 9%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42-7,30 (m, 2H, ArH), 6,99-6,95 (m, 2H, ArH), 6,64-6,61 (m, 1H, ArH), 6,38-6,36 (m, 1H, ArH), 6,21-6,18 (m, 1H, ArH), 6,05-6,03 (m, 2H, ArH), 4,16-4,12 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/84.

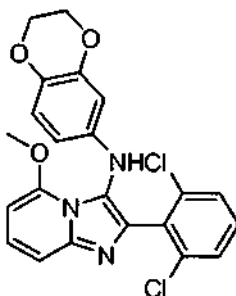
15

2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

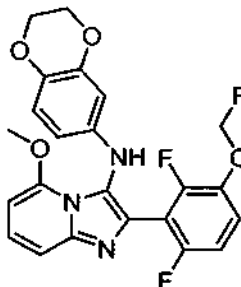
20 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 3,5-difluoro-4-formilpiridina (76,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (67,0 mg, 29%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,61-7,59 (m, 1H, ArH), 7,44-7,42 (m, 1H, ArH), 6,63-6,61 (m, 1H, ArH), 6,22-6,19 (m, 2H, ArH), 6,06-6,05 (m, 3H, ArH), 5,64-5,63 (m, 1H, ArH), 4,16-4,13 (m, 1H, CH₂CH₂), 3,88 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 411 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 87/60.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

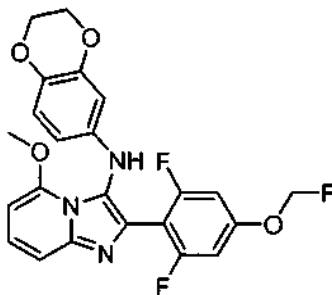
5 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (104,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (72,0 mg, 29%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 7,53-7,47 (m, 1H, ArH), 6,62-6,60 (m, 3H, ArH), 6,32-6,30 (m, 1H, ArH), 6,05-6,01 (m, 3H, ArH), 5,44 (s a, 1H, NH), 4,79-4,77 (m, 1H, CH₂), 4,67-4,65 (m, 1H, CH₂), 4,26-4,24 (m, 1H, CH₂), 4,15-4,10 (m, 5H, CH₂(cola alquilo) + CH₂CH₂), 3,47 (s, 3H, OCH₃), 3,47 (s, 6H, 2 x CH₃). LCMS *m/z* 472 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 85/53.

10 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

15 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (66,0 mg, 0,53 mmol), 3,5-dicloro-4-piridinacarboxaldehído (94,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de cinc (7,0 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (57,7 mg, 0,13 mmol, 24%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,54-8,53 (m, 2H, ArH), 7,31-7,30 (m, 1H, ArH), 7,14-7,13 (m, 1H, ArH), 6,52-6,51 (m, 1H, ArH), 6,21-6,22 (m, 1H, ArH), 6,10-6,03 (m, 3H, ArH), 5,47 (s a, 1H, NH), 4,10-4,06 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 89/60.

2-(2,6-difluoro-3-(fluorometoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

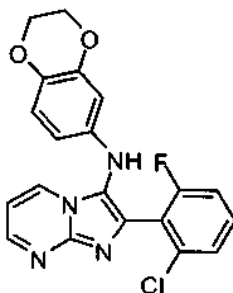
20 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (200,0 mg, 1,61 mmol), 2,6-difluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído (306,0 mg, 1,61 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (260,0 mg, 1,61 mmol), y cloruro de cinc (22,0 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (106,8 mg, 0,23 mmol, 15%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,30-7,25 (m, 2H, ArH), 7,13-7,10 (m, 1H, ArH), 6,97-6,96 (m, 1H, ArH), 6,53-6,51 (m, 1H, ArH), 6,19-6,17 (m, 1H, ArH), 6,00-5,97 (m, 1H, ArH), 5,93-5,92 (m, 1H, ArH), 5,75 (s, 1H, CH₂F), 5,61 (s, 1H, CH₂F), 4,11-4,06 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/70.

2-(2,6-difluoro-4-(fluorometoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

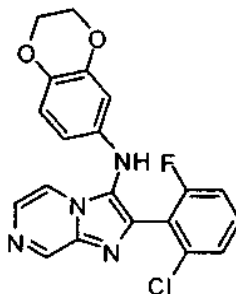
- 5 Preparado de acuerdo con GP6 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (100,0 mg, 0,81 mmol), 2,6-difluoro-4-(fluorometoxi)benzaldehído (153,0 mg, 0,80 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (130,0 mg, 0,81 mmol), y cloruro de cinc (11,0 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) para obtener el compuesto del título (69,6 mg, 0,15 mmol, 19%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,23-7,21 (m, 1H, ArH), 7,09-7,07 (m, 1H, ArH), 6,78-6,75 (m, 2H, ArH), 6,52-6,50 (m, 1H, ArH), 6,13-6,11 (m, 1H, ArH), 5,99-5,96 (m, 1H, ArH), 5,92-5,90 (m, 1H, ArH), 5,79 (s, 1H, CH₂F), 5,66 (s, 1H, CH₂F), 4,10-4,04 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,33 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/85.

Procedimiento General GP7

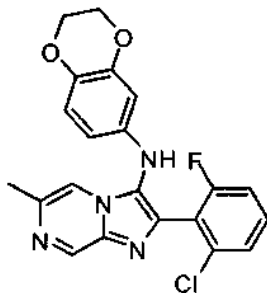
- 10 Se suspendieron la amina (0,53 mmol), el isonitrilo (0,53 mmol), el aldehído (0,53 mmol) e InCl₃ (10%) en tolueno seco. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2-5% de MeOH en CH₂Cl₂). En algunos casos se necesitó purificación posterior por pTLC (2-5% de MeOH en CH₂Cl₂).

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina

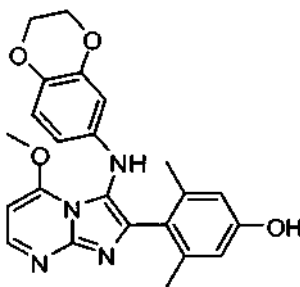
- 15 Preparado de acuerdo con GP7 usando 2-aminopirimidina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (10,0 mg, 0,04 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (47,9 mg, 23%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 8,61-8,60 (m, 1H, ArH), 8,38-8,36 (m, 1H, ArH), 7,40-7,38 (m, 1H, ArH), 7,32-7,31 (m, 1H, ArH), 7,08-7,07 (m, 1H, ArH), 7,06-7,05 (m, 1H, ArH), 6,56-6,54 (m, 1H, ArH), 6,06-6,04 (m, 2H, ArH), 4,12-4,07 (m, 4H, CH₂CH₂). LCMS *m/z* 397 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/71.
- 20

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

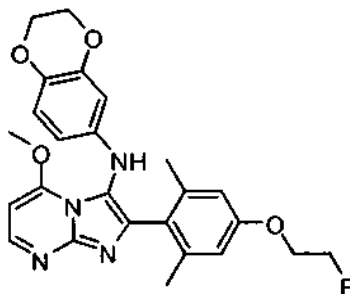
- 25 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (10,0 mg, 0,04 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (22,5 mg, 11%). RMN ¹H (CH₃OD, 400 MHz) δ 8,99-8,98 (s, 1H, ArH), 8,01-8,00 (m, 1H, ArH), 7,89-7,88 (m, 1H, ArH), 7,40-7,37 (m, 1H, ArH), 7,32-7,30 (m, 1H, ArH), 7,14-7,13 (m, 1H, ArH), 6,55-6,53 (m, 1H, ArH), 6,08-6,05 (m, 2H, ArH), 6,06-6,04 (m, 2H, ArH), 4,12-4,07 (m, 4H, CH₂CH₂). LCMS *m/z* 397 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/43.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

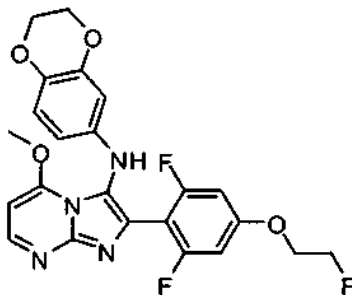
5 Preparado de acuerdo con GP7 usando 2-amino-5-metilpirazina (58,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (129,5 mg, 60%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,02-9,01 (s, 1H, ArH), 7,59 (m, 1H, ArH), 7,29-7,26 (m, 2H, ArH), 7,05-7,03 (m, 1H, ArH), 6,66-6,64 (m, 1H, ArH), 6,04-6,02 (m, 2H, ArH), 5,58 (s, 1H, NH), 4,17-4,15 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 411 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/60.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3,5-dimetilfenol

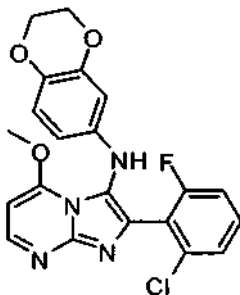
10 Preparado de acuerdo con GP7 usando 4-metoxipirimidin-2-amina (81,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (80,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (11,8 mg, 5,3%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85-7,84 (s, 1H, ArH), 6,65-6,62 (m, 1H, ArH), 6,43-6,39 (m, 3H, ArH), 6,04-6,01 (m, 2H, ArH), 5,39 (s, 1H, NH), 4,17-4,15 (m, 4H, CH₂CH₂), 4,04 (s, 3H, OCH₃), 1,87 (s, 3H, CH₃). LCMS *m/z* 419 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/93.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina

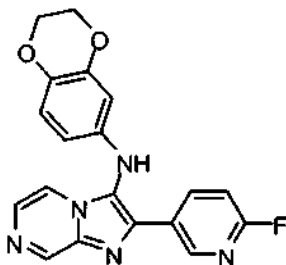
20 Preparado de acuerdo con GP7 usando 4-metoxipirimidin-2-amina (81,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (104,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (27,2 mg, 11%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84-7,82 (m, 1H, ArH), 6,59-6,55 (m, 3H, ArH), 6,31-6,30 (m, 1H, ArH), 5,99-5,98 (m, 2H, ArH), 5,8 (s, 1H, NH), 4,75-4,74 (m, 1H, CH₂), 4,63-4,62 (m, 1H, CH₂), 4,14-4,02 (m, 6H, OCH₂+CH₂CH₂), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 2,09 (s, 6H, 2xCH₃). LCMS *m/z* 465 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/85.

2-(2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina

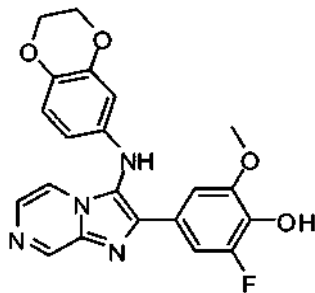
5 Preparado de acuerdo con GP7 usando 4-metoxipirimidin-2-amina (81,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2,6-difluoro-4-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (108,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (34,6 mg, 14%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90-7,89 (m, 1H, ArH), 6,64-6,61 (m, 1H, ArH), 6,50-6,48 (m, 2H, ArH), 6,38-6,36 (m, 1H, ArH), 6,07-6,06 (m, 2H, ArH), 5,61 (s, 1H, NH), 4,78-4,77 (m, 1H, CH₂), 4,67-4,65 (m, 1H, CH₂), 4,21-4,19 (m, 1H, CH₂), 4,14-4,13 (m, 5H, CH₂ (cola alquilo) + CH₂CH₂), 4,02 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 473 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/50.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina

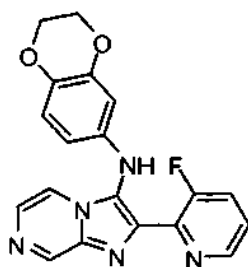
10 Preparado de acuerdo con GP7 usando 4-metoxipirimidin-2-amina (81,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (84,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (20,2 mg, 9%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93-7,91 (m, 1H, ArH), 7,25-7,22 (m, 2H, ArH), 7,03-6,99 (m, 1H, ArH), 6,64-6,62 (m, 1H, ArH), 6,40-6,38 (m, 1H, ArH), 6,08-6,07 (m, 2H, ArH), 5,45 (s, 1H, NH), 4,16-4,12 (m, 4H, CH₂CH₂), 4,05 (s, 3H, OCH₃). LCMS *m/z* 427 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 85/65.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

20 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-fluoro-5-formilpiridina (66,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (7,5 mg, 4%). LCMS *m/z* 364 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 89/80.

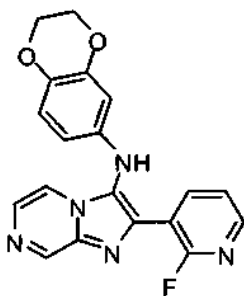
4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol

5 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (90,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (0,5 mg, 0,2%). LCMS m/z 364 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/90.

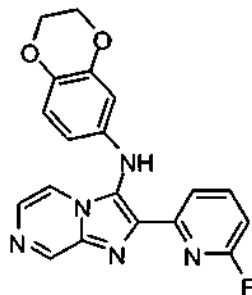
N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

10 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 3-fluoro-2-formilpiridina (66,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (34,7 mg, 18%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,09-9,08 (s, 1H, ArH), 8,48-8,46 (m, 1H, ArH), 7,72-7,71 (m, 1H, ArH), 7,64-7,59 (m, 1H, ArH), 7,46-7,44 (m, 1H, ArH), 7,35-7,32 (m, 1H, ArH), 6,81-6,79 (m, 1H, ArH), 6,32-6,29 (m, 2H, ArH), 4,28-4,27 (m, 4H, CH_2CH_2). LCMS m/z 364 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/90.

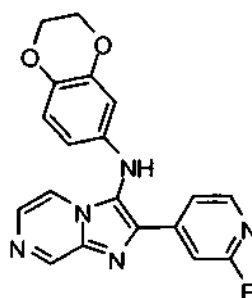
15 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



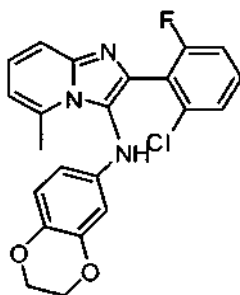
20 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-fluoro-3-formilpiridina (66,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (5,3 mg, 3%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,19-9,18 (s, 1H, ArH), 8,43-8,35 (m, 2H, ArH), 8,04-8,02 (m, 1H, ArH), 7,92-7,91 (m, 1H, ArH), 7,43-7,39 (m, 1H, ArH), 6,74-6,72 (m, 1H, ArH), 6,19-6,18 (m, 2H, ArH), 4,20-4,15 (m, 4H, CH_2CH_2). LCMS m/z 364 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/100.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-fluoro-6-formilpiridina (66,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (30,0 mg, 16%). LCMS m/z 364 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 99/98.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

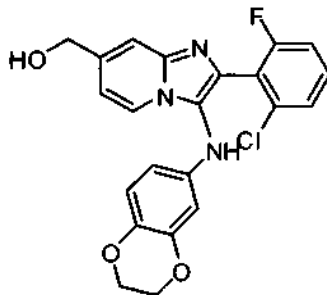
10 Preparado de acuerdo con GP7 usando aminopirazina (50,0 mg, 0,53 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (86,0 mg, 0,53 mmol), 2-fluoro-4-formilpiridina (66,0 mg, 0,53 mmol), y cloruro de indio (11,0 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) para obtener el compuesto del título (5,5 mg, 3%). LCMS m/z 364 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 96/90.

Procedimiento general GP82-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

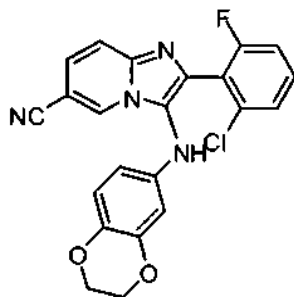
15 Un recipiente de reacción de vidrio desechable de 4 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (206 mg, 1,30 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (180 mg, 1,12 mmol), 6-metilpiridin-2-amina (111 mg, 1,03 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (340 mg, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y a continuación a 100 °C durante 3h. La mezcla se disolvió en una mezcla de H₂O (2 ml) y EtOAc (5 ml) con agitación vigorosa. La fase orgánica se adsorbió sobre sílice, y después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 10-30% de EtOAc en heptano) se obtuvo el compuesto del título en forma de unos cristales de color púrpura (286 mg, 67%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 2,72 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (señales significativas) δ 162,4 + 159,9 (d, *J* = 250 Hz), 144,1, 142,1, 136,8, 136,3, 135,5 + 135,4 (d, *J* = 4 Hz), 130,2 + 130,1 (d, *J* = 10 Hz), 125,3 + 125,2 (d, *J* = 4 Hz), 122,7, 117,7, 116,2, 114,3 + 114,0 (d, *J* = 23 Hz), 113,6, 106,7, 102,5, 64,6, 64,0, 19,0. LCMS m/z 410 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/85.

20

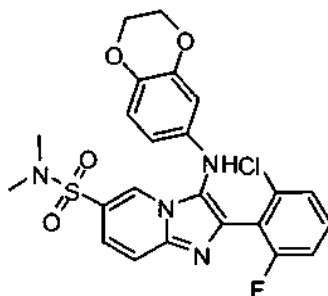
25

(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol

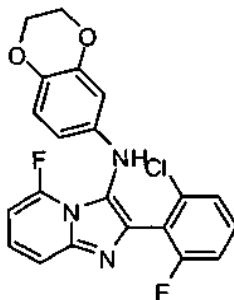
5 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (332 mg, 2,09 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (329 mg, 2,04 mmol), (2-aminopiridin-4-il)metanol (276 mg, 2,22 mmol) y bromuro de 1-butiril-3-metilimidazolio (639 mg, 2,91 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 20-90% de EtOAc en heptano) (250 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,79 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,06-6,03 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H). LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/60.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo

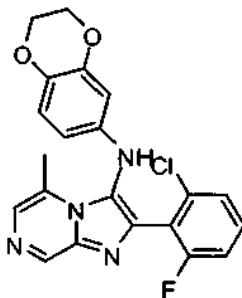
10
15 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (23 mg, 0,15 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (28 mg, 0,17 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (12 mg, 0,10 mmol) y bromuro de 1-butiril-3-metilimidazolio (28 mg, 0,13 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de pTLC (sílice, EtOAc:heptanos 1:1) (5,4 mg, 13%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26-8,25 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,08-6,03 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H). LCMS *m/z* 421 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 91/77.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-sulfonamida

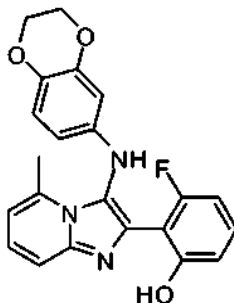
20
25 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (48 mg, 0,30 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (46 mg, 0,29 mmol), 6-amino-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida (51 mg, 0,25 mmol) y bromuro de 1-butiril-3-metilimidazolio (77 mg, 0,35 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) (40 mg, 31%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,35 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,07-6,02 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 2,74 (s, 6H). LCMS *m/z* 503 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/97.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (89 mg, 0,56 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (78 mg, 0,48 mmol), 6-fluoropiridin-2-amina (54 mg, 0,48 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (139 mg, 0,63 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) (90 mg, 45%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 6,08-6,05 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H). LCMS *m/z* 414 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/78.

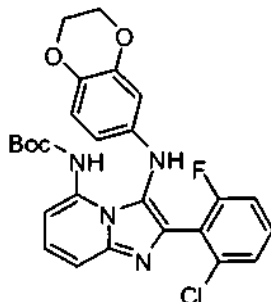
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

10 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (194 mg, 1,22 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (177 mg, 1,10 mmol), 6-metilpirazin-2-amina (103 mg, 0,94 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (315 mg, 1,44 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) (58 mg, 15%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 7,58-7,58 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 4H), 2,67 (s, 3H). LCMS *m/z* 411[M+H]⁺, pureza (UV/MS) 82/-.

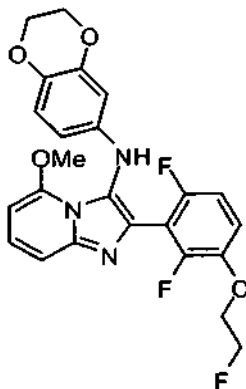
2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-fluorofenol

20 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (185 mg, 1,32 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (179 mg, 1,11 mmol), 6-metilpiridin-2-amina (104 mg, 0,96 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (348 mg, 1,41 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) (43 mg, 11%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,46 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 3H), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,82-5,81 (m, 1H), 5,53 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 4H), 2,78 (s, 3H). LCMS *m/z* 392 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/65.

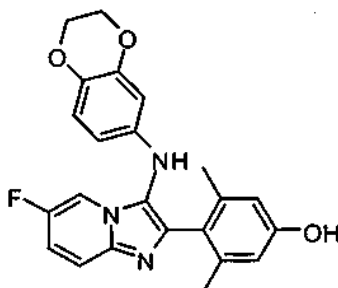
25

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo

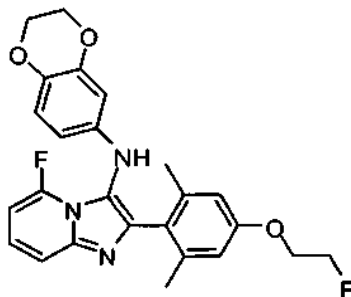
5 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (535 mg, 3,37 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (419 mg, 2,60 mmol), 6-aminopiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (497 mg, 2,38 mmol) y bromuro de 1-butyl-3-metilimidazolio (767 mg, 3,50 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-50% de EtOAc en heptano) (1,03 g, 85%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 1,41 (s, 9H). LCMS *m/z* 511 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/97.

2-(2,6-difluoro-3-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

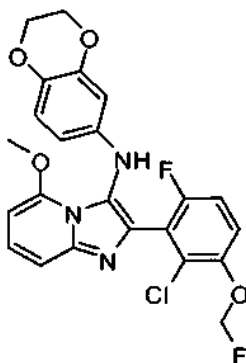
10
15 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2,6-difluoro-3-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (116 mg, 0,57 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (76 mg, 0,47 mmol), 6-metoxipiridin-2-amina (50 mg, 0,40 mmol) y bromuro de 1-butyl-3-metilimidazolio (150 mg, 0,68 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) (34 mg, 18%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,26 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,03-5,96 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 4H), 3,77 (s, 3H). LCMS *m/z* 472 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/79.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-dimetilfenol

20
25 Preparado de acuerdo con GP8 usando 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído (115 mg, 0,77 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (93 mg, 0,58 mmol), 5-fluoropiridin-2-amina (57 mg, 0,51 mmol) y bromuro de 1-butyl-3-metilimidazolio (158 mg, 0,72 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 20-100% de EtOAc en heptano) (161 mg, 78%). LCMS *m/z* 406 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/93.

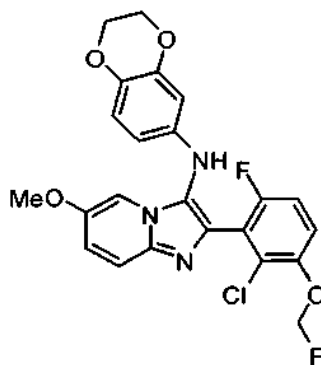
N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoro-2-(4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP8 usando 4-(2-fluoroetoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (126 mg, 0,64 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (78 mg, 0,48 mmol), 6-fluoropiridin-2-amina (52 mg, 0,46 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (178 mg, 0,81 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 20-100% de EtOAc en heptano) (78 mg, 37%). LCMS m/z 452 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 94/58.

2-(2-cloro-6-fluoro-3-(fluorometoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

10 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído (142 mg, 0,69 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (94 mg, 0,58 mmol), 6-metoxipiridin-2-amina (67 mg, 0,54 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (159 mg, 0,73 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de pTLC (eluyendo con EtOAc:heptanos 2:1) (42 mg, 16%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,12 (m, 3H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,07-6,04 (m, 2H), 5,97-5,95 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 3,78 (s, 3H). LCMS m/z 474 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 99/80.

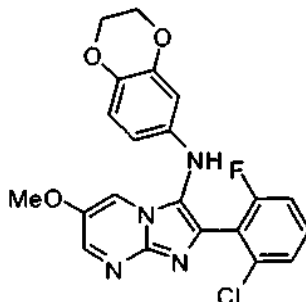
15

2-(2-cloro-6-fluoro-3-(fluorometoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

20 Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído (124 mg, 0,60 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (102 mg, 0,63 mmol), 5-metoxipiridin-2-amina (53 mg, 0,43 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (160 g, 0,73 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 25-100% de EtOAc en heptano) (115 mg, 57%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,06-6,03 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,73 (s, 3H). LCMS m/z 474 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/88.

25

5 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoximidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina

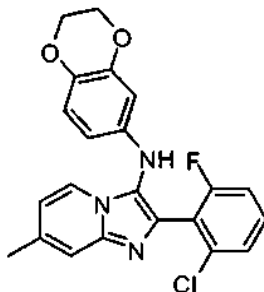


Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (98 mg, 0,62 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (83 mg, 0,52 mmol), 5-metoxipirimidin-2-amina (53 mg, 0,42 mmol) y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (111 mg, 0,51 mmol) para proporcionar el compuesto del título después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50-100% de EtOAc en heptano) (79 mg, 44%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,07-6,03 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 4H), 3,78 (s, 3H).

LCMS *m/z* 427 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 90/70.

10 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



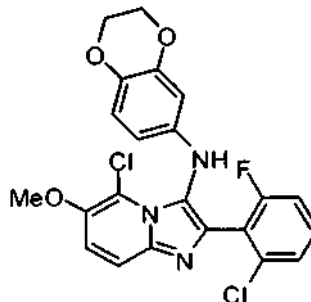
Preparado de acuerdo con GP8 usando 2-amino-4-metilpiridina (10,8 mg, 0,1 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (17,7 mg, 0,115 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (23,8 mg, 0,15 mmol), y bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio (26,3 mg, 0,12 mmol) para obtener el compuesto del título después de purificación por TLC preparativa (EtOAc/Heptano, 1:1) (12,3 mg, 0,03 mmol, 30%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,54-7,53 (m, 1H, ArH), 7,05-7,03 (m, 3H, ArH), 6,80-6,82 (m, 1H, ArH), 6,46-6,42 (m, 2H, ArH), 5,85-5,84 (m, 2H, ArH), 5,19 (s, 1H, NH), 3,94-3,93 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃).

LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 92/46.

Procedimiento general GP9

20 5-cloro-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoximidazo[1,2-a]piridin-3-amina



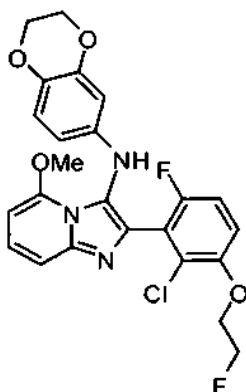
A una solución de 6-cloro-5-metoxipiridin-2-amina (196 mg, 1,24 mmol) y 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (215 mg, 1,36 mmol) en una mezcla 2:1 de CH₂Cl₂:MeOH (4,5 ml) se añadió Sc(OTf)₃ (35 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y a continuación se añadió en una porción 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (229 mg, 1,42 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se disolvió en CH₂Cl₂ (6 ml). Esta fase de CH₂Cl₂ se pasó a través de un lecho de gel de sílice que se lavó

posteriormente con CH_2Cl_2 (10 ml). Después de elución con EtOAc y evaporación se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma incolora (492 mg, 86%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,83 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,01-5,99 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

5 LCMS m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 98/85.

2-(2-cloro-6-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

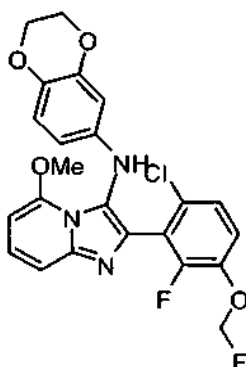


10 Preparado de acuerdo con GP9 usando 6-metoxipiridin-2-amina (74 mg, 0,60 mmol), 2-cloro-6-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)benzaldehído (136 mg, 0,62 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (116 mg, 0,72 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (15 mg, 0,03 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 2:1 (3 ml) con la excepción de que los cuatro compuestos se mezclaron antes de la disolución. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice, y después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 40-70% de EtOAc en heptano) se obtuvo el compuesto del título (141 mg, 48%).

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,53-6,51 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 2H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).

LCMS m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 87/70.

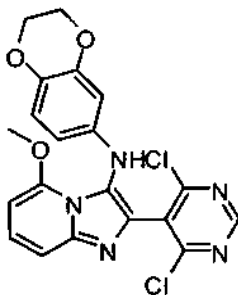
2-(6-cloro-2-fluoro-3-(fluorometoxi)fenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



20 Preparado de acuerdo con GP9 usando 6-metoxipiridin-2-amina (51 mg, 0,41 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(fluorometoxi)benzaldehído (92 mg, 0,45 mmol), 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (90 mg, 0,56 mmol) y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (14 mg, 0,03 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 2:1 (3 ml) con la excepción de que los cuatro compuestos se mezclaron antes de la disolución. La mezcla en bruto se adsorbió sobre sílice, y después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 40-70% de EtOAc en heptano) se obtuvo el compuesto del título (92 mg, 47%).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,07-6,05 (m, 2H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 4H), 3,78 (s, 3H).

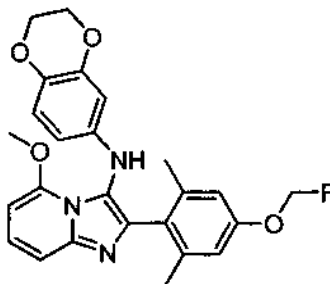
LCMS m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 78/81.

2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP9 usando 6-metoxipiridin-2-amina (0,25 mmol, 31 mg), 4,6-dicloro-5-pirimidinacarboxaldehído (0,26 mmol, 46 mg), Sc(OTf)₃ (0,01 mmol, 6 mg), y 6-isociano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,28 mmol, 44 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) y MeOH (0,5 ml). El producto en bruto se concentró al vacío y se purificó por TLC prep. (eluyente: 5% de metanol en heptano) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 24%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,68-6,54 (m, 1H), 6,14-6,05 (m, 2H), 6,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,45-5,36 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 4H), 3,81 (s, 3H).

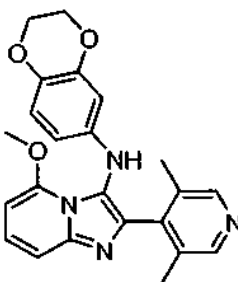
10 LCMS *m/z* 414 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/50.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(4-(fluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

15 Preparado de acuerdo con GP9 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (162,0 mg, 1,30 mmol), 4-(fluorometoxi)-2,6-dimetilbenzaldehído (240,0 mg, 1,32 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (209,0 mg, 1,30 mmol), y triflato de escandio (32,0 mg, 0,07 mmol) en tolueno (10,0 ml) para obtener el compuesto del título (212,6 mg, 0,47 mmol, 36%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,18-7,08 (m, 2H, ArH), 6,76-6,75 (m, 2H, ArH), 6,59-6,58 (m, 1H, ArH), 6,00-5,93 (m, 3H, ArH), 5,73 (s, 1H, CH₂F), 5,59 (s, 1H, CH₂F), 4,14-4,11 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃).

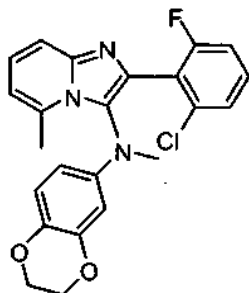
LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/70.

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

Preparado de acuerdo con GP9 usando 6-metoxipiridin-2-ilamina (50,0 mg, 0,40 mmol), 3,5-dimetilisonicotinaldehído (55,0 mg, 0,41 mmol), 2,3-dihidro-6-isociano-1,4-benzodioxina (65,0 mg, 0,40 mmol), y triflato de escandio (11,0 mg, 0,02 mmol) en tolueno (5,0 ml) para obtener el compuesto del título (1,7 mg, 0,004 mmol, 1%).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,30-8,29 (m, 2H, ArH), 7,20-7,12 (m, 2H, ArH), 6,61-6,59 (m, 1H, ArH), 6,01-5,97 (m, 3H, ArH), 6,00-5,93 (m, 3H, ArH), 5,33 (s, 1H, NH), 4,15-4,09 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,22 (s, 6H, 2 x CH₃). LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/90.

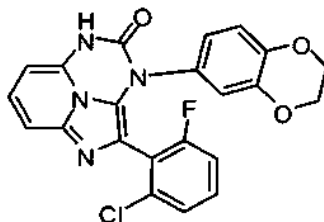
Ejemplos de compuestos finales, por modificación de productos MCR

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N,5-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Un matraz seco se cargó con 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (50 mg, 0,12 mmol) y NaH (50% p/p, 11 mg, 0,23 mmol). A esta mezcla se añadió DMF seca (1 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 30 min para producir una solución de color rojo intenso. Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de MeI en DMF (1 M, 0,15 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se sometió a purificación por pTLC (eluyente: EtOAc:Heptanos 1:1) para obtener el compuesto del título (49 mg, 95%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,05-6,04 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

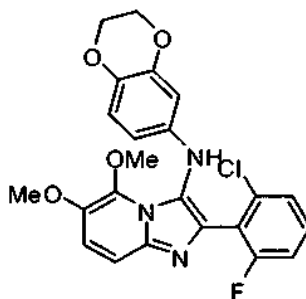
LCMS *m/z* 424 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/82.

2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-3,5-dihidro-1,3,5,8b-tetraaza-acenaftilen-4-ona

15 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (151 mg, 0,30 mmol) en EtOH al 96% (4 ml). Se añadió una solución de NaOH (ac.) (2,0 M, 0,50 ml, 1,0 mmol). El vial se tapó y se calentó a 140 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en NH₄Cl saturado acuoso (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre salmuera, Na₂SO₄ y se adsorbieron sobre celita. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 20-100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de unos cristales verdosos (63 mg, 49%).

20 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-*d*6) δ 10,63 (s a, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 6,68-6,58 (m, 3H), 6,51-6,49 (m, 1H), 5,59-5,58 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 4H).

LCMS *m/z* 437 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/91.

25 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5,6-dimetoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

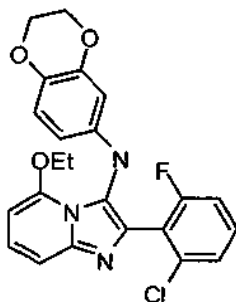
A una solución de 5-cloro-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (76 mg, 0,17 mmol) en MeOH seco (3 ml) en un recipiente de reacción de microondas se añadió NaH (50% p/p, 38 mg, 0,79 mmol). El vial se tapó y se calentó a 130 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl

saturado acuoso (5 ml), y esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El compuesto del título se aisló por pTLC (eluyente: heptanos:EtOAc 1:2) (6 mg, 8%).

LCMS *m/z* 456 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/76.

5 Procedimiento general GP 10

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



10 Un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,05 mmol, 20 mg) y etanol seco (0,5 ml). El vial se lavó abundantemente con argón, y a continuación se añadió hidruro sódico (50%, 0,08 mmol, 3,2 mg). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta que cesó la generación de hidrógeno y a continuación se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. Tras concentración al vacío el producto precipitó. La mezcla se filtró y los cristales se lavaron con metanol. Después del secado se obtuvo el producto del título (8,9 mg, 40%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,61 (td, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 6,06-6,02 (m, 2H), 5,93 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,18-4,10 (m, 4H), 4,03 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* 440 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/95.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

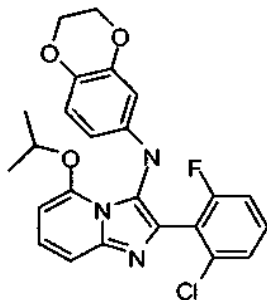


20 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (80 mg, 0,19 mmol), NaH (50% p/p, 15 mg, 0,31 mmol) en MeOH seco (2 ml). El compuesto del título se obtuvo después de cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 0-100% de EtOAc en heptano) (49 mg, 60%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,25 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,10-6,07 (m, 2H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,79 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (señales significativas) δ 171,0, 161,2 (*J* = 250 Hz), 151,8, 144,9, 143,8, 142,1, 136,6, 135,7, 130,0 (d, *J* = 9,6 Hz), 126,2, 125,2 (d, *J* = 22,8 Hz), 122,3, 117,3, 117,2, 114,1, 113,9, 110,5, 107,3, 103,0, 89,0, 64,5, 64,0, 56,5.

30 LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/87.

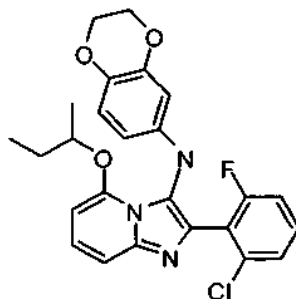
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,05 mmol, 20 mg) e isopropanol seco (0,5 ml). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 56%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,20 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,05-6,00 (m, 2H), 5,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,63-4,56 (hep, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 4H), 1,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

10 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162,5 + 160,0 (d, $J = 250$ Hz), 149,9, 143,8, 142,4, 136,4, 130,0, 129,9, 125,2, 125,1, 121,7, 117,2, 114,1, 113,9, 109,7, 107,1, 102,7, 90,2, 72,2, 64,6, 64,1, 21,1.

LCMS m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 93/60.

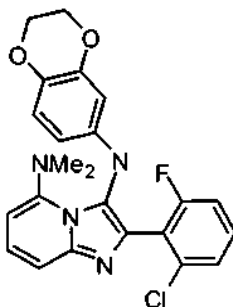
5-sec-butoxi-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

15 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,05 mmol, 20 mg) y 2-butanol seco (0,5 ml). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 74%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,17 (m, 3H), 7,17-6,96 (m, 2H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,07-5,98 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,19-4,05 (m, 4H), 1,64-1,35 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 3H), 0,84-0,74 (m, 3H).

20 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162,5 + 160,0 (d, $J = 250$ Hz), 150,2, 145,5, 143,8, 142,4, 136,4, 130,0, 129,9, 126,3, 125,2, 125,1, 121,7, 117,2, 114,1, 113,9, 109,7, 107,1, 102,7, 89,8, 77,2, 64,6, 64,1, 28,5, 18,3, 9,6.

LCMS m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 95/64.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N5,N5-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3,5-di-amina

25 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,05 mmol, 20 mg) y dimetilamina (2 M en THF, 0,5 ml). Se purificó por

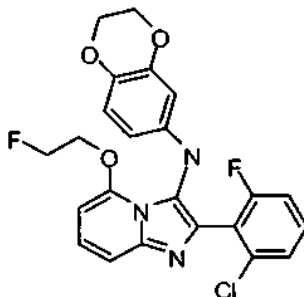
cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 23%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,18 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 6,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,03-5,96 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 4H), 2,64 (s, 6H).

- 5 RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (señales significativas) 153,0, 148,4, 147,6, 145,2, 140,1, 134,2, 134,1, 129,7, 128,8, 128,7, 120,3, 117,7, 117,4, 115,0, 110,6, 106,1, 104,7, 68,3, 67,8, 46,7.

LCMS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 96/84.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

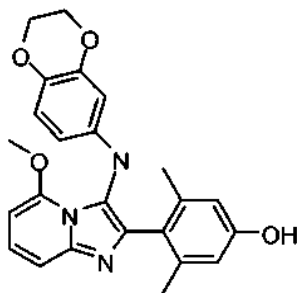


- 10 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,05 mmol, 20 mg) y 2-fluoroetanol (2 M en THF, 0,5 ml). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 44%).

- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 5H).

LCMS m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 96/93.

4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-dimetilfenol

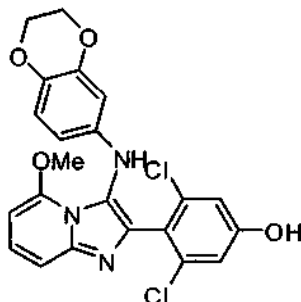


- 20 Preparado de acuerdo con GP10 usando 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-dimetilfenol (0,3 mmol, 120 mg) y metanol seco (2,0 ml). Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (83 mg, 66%).

- 25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (ddd, $J = 8,8, 7,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 160,5, 156,1, 148,1, 147,7, 147,1, 143,1, 143,0, 140,0, 131,1, 127,6, 125,8, 120,5, 117,5, 111,8, 110,6, 106,0, 93,0, 68,3, 67,8, 59,8, 23,3.

LCMS m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 100/83.

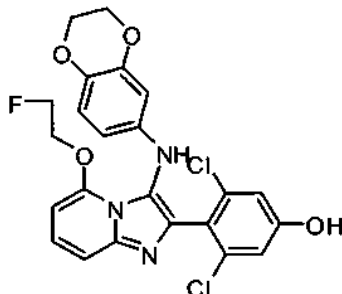
3,5-dicloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol

Preparado de acuerdo con GP10 usando 3,5-dicloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol (0,13 mmol, 56 mg) y metanol seco (0,5 ml). Se purificó por TLC prep. (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 19%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (dd, $J = 8,9, 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,16 (dd, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,07-6,04 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,6, 152,2, 144,3, 143,7, 142,9, 136,3, 136,2, 136,2, 127,1, 122,3, 116,5, 114,8, 108,3, 107,0, 102,5, 89,0, 64,4, 63,9, 55,8.

LCMS m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 95/60.

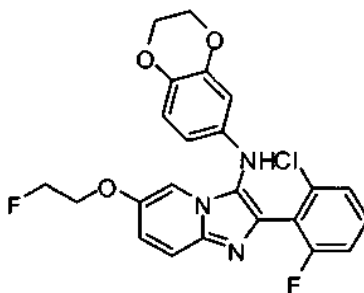
3,5-dicloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol

Preparado de acuerdo con GP10 usando 3,5-dicloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol (0,05 mmol, 22 mg) y 2-fluoroetanol (0,25 mmol, 16 mg) en THF seco (0,5 ml). Se purificó por TLC prep. (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 29%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,98$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,58$ Hz, 2H), 6,55 (dd, $J = 8,62, 0,44$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,52$ Hz, 1H), 6,08 (ddd, $J = 8,61, 2,68, 0,71$ Hz, 1H), 6,05-6,02 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,26 (dd, $J = 4,91, 2,99$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 5,03, 2,83$ Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,7, 151,0, 144,5, 143,8, 142,8, 136,3, 136,1, 127,1, 122,4, 116,6, 114,8, 108,8, 106,7, 102,2, 90,1, 81,5, 79,8, 69,0, 64,4, 63,9, 60,1.

LCMS m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 95/60.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

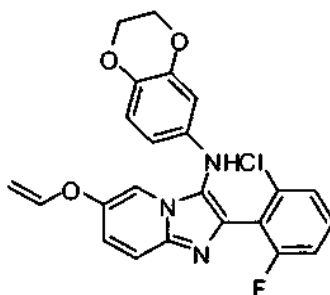
Preparado de acuerdo con GP10 usando 3,5-dicloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol (0,1 mmol, 41 mg) y 2-fluoroetanol (0,5 mmol, 32 mg) en THF seco (0,5 ml). Se purificó por TLC prep. (eluyente: 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 27%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,73 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 4H), 3,73-3,63 (m, 4H).

LCMS *m/z* 457 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 75/30.

Además se recogió un producto secundario en la TLC prep.:

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(viniloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina



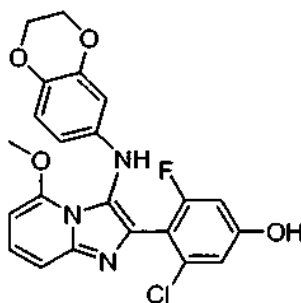
10

Rendimiento: 10 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,20-4,07 (m, 4H).

15 LCMS *m/z* 457 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/93.

3-Cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-5-fluorofenol

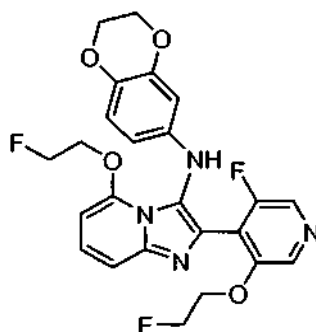


20 Preparado de acuerdo con GP10 usando 3-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-5-fluorofenol (0,2 mmol, 85 mg) y metanol seco (0,5 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 50-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 26%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,21 (dd, *J* = 8,96, 7,51 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,96, 0,67 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 2,26, 1,39 Hz, 1H), 6,56-6,49 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 8,63, 2,66 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 2,62 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 4H).

25 RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD) δ 163,17 + 160,72 (d, *J* = 247 Hz), 159,31 + 159,18 (d, *J* = 13 Hz), 152,1, 144,5, 143,8, 142,8, 136,2, 135,88 + 135,81 (d, *J* = 8 Hz), 132,9, 127,2, 123,2, 116,6, 112,09, 112,06, 111,9, 108,2, 106,8, 102,3, 101,49 + 101,23 (d, *J* = 26 Hz), 89,0, 64,4, 63,8, 55,8.

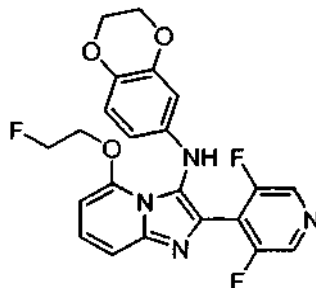
LCMS *m/z* 457 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/70.

N-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)-5-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,25 mmol, 100 mg) y fluoroetanol (1,25 mmol, 80 mg) en THF (1 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 44%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, J = 9,5, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,54 (d, J = 8,6, 1H), 6,19 (d, J = 7,5, 1H), 6,00 (dd, J = 2,7, 8,6, 1H), 5,95 (d, J = 2,7, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 3,2, 4,8, 1 H), 4,47 (dd, J = 3,1, 4,9, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 3,1, 5,0, 1 H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 3,0, 5,0, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 4H).

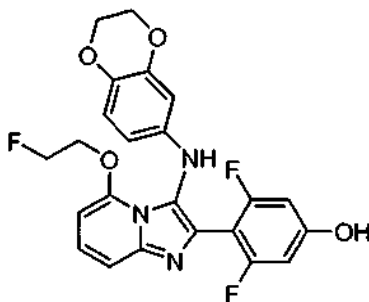
LCMS *m/z* 487 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/60.

2-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

15 Preparado de acuerdo con GP10 usando 2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,25 mmol, 100 mg) y fluoroetanol (0,25 mmol, 16 mg) en THF (1 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 43%).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,6, 1H), 6,05 - 5,83 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 5H).

LCMS *m/z* 443 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/56.

4-(3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorofenol

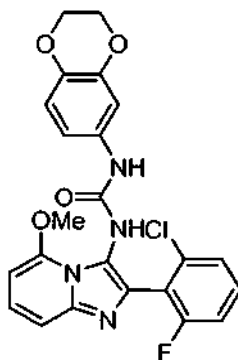
25 Preparado de acuerdo con GP10 usando 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,5-difluorofenol (0,15 mmol, 61 mg) y fluoroetanol (0,75 mmol, 48 mg) en THF (1 ml). El compuesto del título precipitó en la mezcla en bruto de reacción y se recogió por filtración, y se lavó con MeOH (54 mg, 79%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,13 (d, $J = 7,3$, 1H), 5,88 (d, $J = 8,7$, 1H), 5,85 - 5,71 (m, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 4H).

>

5 LCMS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 95/50.

1-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)urea

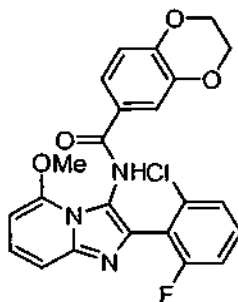


10 Se cargó un vial con 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,06 mmol, 18 mg) y 6-isocianato-1,4-benzodioxano (0,06 mmol, 11 mg) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). El vial se cerró herméticamente y se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y a continuación el producto en bruto se recogió en metanol (1 ml). El compuesto del título precipitó tras un periodo de reposo y se pudo recoger por filtración (16,2 mg, 58%).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,25-4,10 (m, 4H), 3,92 (s, 3H).

LCMS m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 100/94.

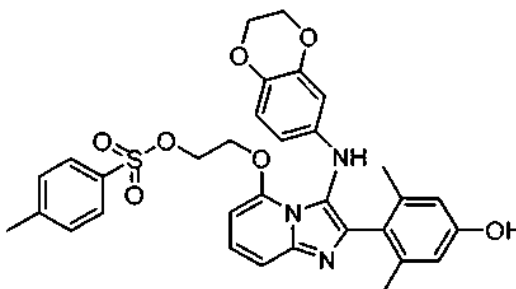
15 1-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)urea



20 Se pesó en un vial 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (0,06 mmol, 18 mg), y a continuación se añadieron piridina (0,06 mmol, 5 mg) y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carbonilo (0,07 mmol, 14 mg). La mezcla de reacción se calentó en un agitador a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título (3,1 mg, 11%).

LCMS m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza (UV/MS) 93/84.

4-Metilbencenosulfonato de 2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)imidazo-[1,2-a]piridin-5-iloxi)etilo

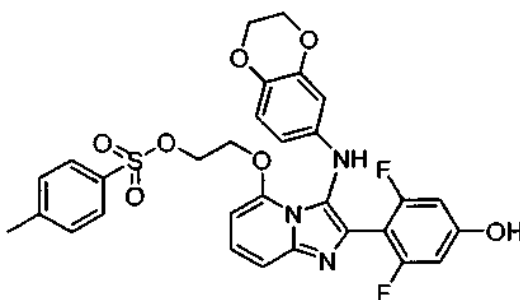


- 5 Se mezclaron TBAF (0,36 mmol, 1 M, 360 μ l) y ácido acético (0,36 mmol, 22 mg) y se recogieron en THF (2 ml), y a continuación se añadieron a 4-metil-bencenosulfonato de 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilfenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etilo (0,18 mmol, 130 mg) en THF (8 ml). La reacción se mantuvo a ta durante 2 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl ac. y se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 57%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J* = 7,7, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,51 - 6,45 (m, 3H), 6,04 - 5,86 (m, 3H), 4,15 - 4,05 (m, 6H), 4,03 - 3,95 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (s, 6H).

LCMS *m/z* 602 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 83/43.

- 10 4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etilo

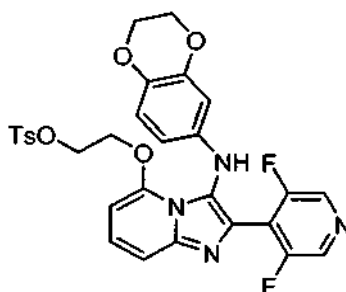


- 15 Se mezclaron TBAF (0,48 mmol, 1 M, 480 μ l) y ácido acético (0,48 mmol, 29 mg) y se recogieron en THF (2 ml), y a continuación se añadieron a 4-metil-bencenosulfonato de 2-(2-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,6-difluorofenil)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etilo (0,24 mmol, 176 mg) en THF (8 ml). La reacción se mantuvo a ta durante 2 h, a continuación se inactivó con NH₄Cl ac. y se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 72%).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 4H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 6,39 - 6,29 (m, 2H), 5,94 - 5,82 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,20 - 4,02 (m, 8H), 2,36 (s, 3H).

LCMS *m/z* 610 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 80/40.

- 25 4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etilo

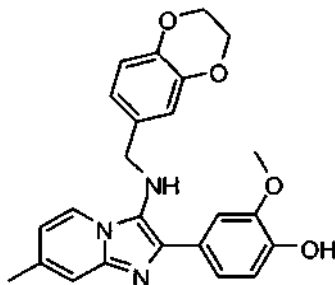


- 25 La mezcla que contiene 2-(2-(3,5-difluoropiridin-4-il)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-iloxi)etanol (418 mg) se disolvió en DCM y se añadieron TsCl (217,1 mg, 1,14 mmol) y Et₃N (0,66 ml). Se agitó 3 días a temperatura ambiente antes de añadir salmuera y la mezcla se agitó y se separó. La fase orgánica se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-5% de MeOH/DCM) para obtener 97,6 mg del producto deseado.

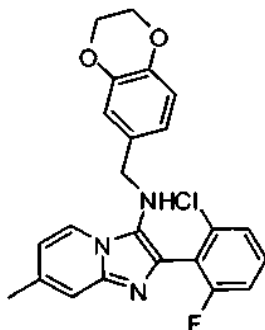
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 2,6 Hz, 12,2 Hz, 2H), 5,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 8H), 2,38 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,3, 155,7, 150,2, 145,7, 145,5, 144,2, 141,6, 136,9, 134,7, 134,4, 133,0, 130,1, 129,0, 127,8, 126,7, 125,3, 123,3, 117,6, 111,5, 107,0, 102,6, 90,3, 67,3, 67,0, 64,7, 64,2, 21,7.

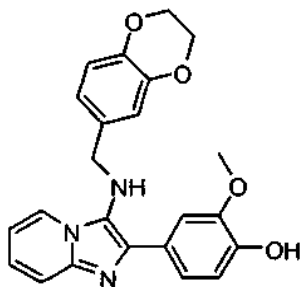
- 35 LCMS *m/z* 595 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/92.

Síntesis de la biblioteca, en vialesProcedimiento general GP114-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol

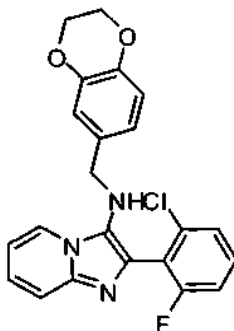
- 5 Se pesaron en un vial 4-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg). Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y cloruro de cinc (cat) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en un agitador a 90 °C durante 16 h. El producto en bruto se trató por intercambio iónico usando un cartucho SCX seguido de purificación por LCMS preparativa. Rendimiento 4,8 mg, (11%).
- 10 LCMS m/z 418 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 96/40.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

- 15 Preparado de acuerdo con GP11 usando 4-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (3,1 mg, 7%).
- LCMS m/z 424 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/60.

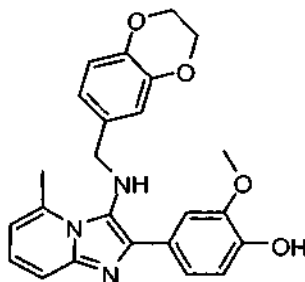
4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol

- 20 Preparado de acuerdo con GP11 usando 2-aminopiridina (0,12 mmol, 12 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, 5%).
- LCMS m/z 404 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 96/40.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina

5 Preparado de acuerdo con GP11 usando 2-aminopiridina (0,12 mmol, 12 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 3%).

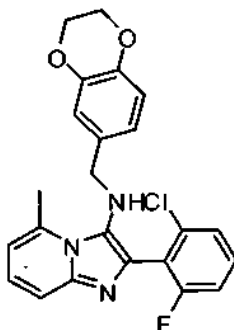
LCMS m/z 410 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 98/60.

4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol

10 Preparado de acuerdo con GP11 usando 6-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 8%).

LCMS m/z 418 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 99/50.

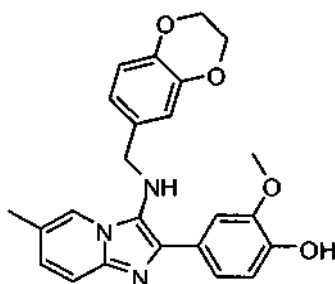
>

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina

15 Preparado de acuerdo con GP11 usando 6-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, 12%).

LCMS m/z 424 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 98/50.

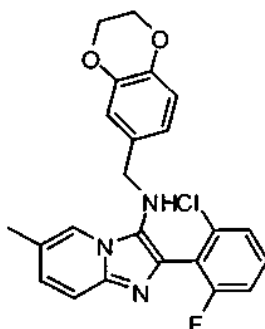
20 4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol



Preparado de acuerdo con GP11 usando 5-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 10%).

5 LCMS m/z 418 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 90/40.

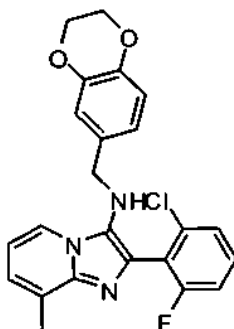
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



10 Preparado de acuerdo con GP11 usando 5-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg, 8%).

LCMS m/z 424 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/70.

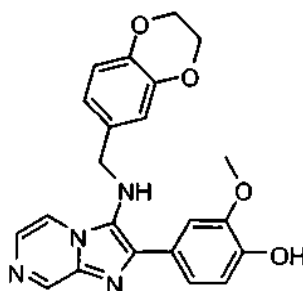
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina



15 Preparado de acuerdo con GP11 usando 3-metilpiridin-2-amina (0,12 mmol, 13 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (0,5 mg, 1%).

LCMS m/z 424 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 95/50.

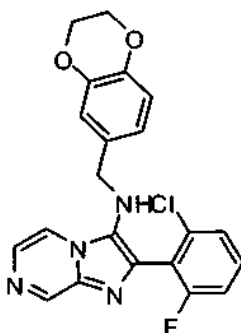
4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-metoxifenol



Preparado de acuerdo con GP11 usando pirazin-2-amina (0,12 mmol, 12 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, 3%).

5 LCMS m/z 405 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 100/50.

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

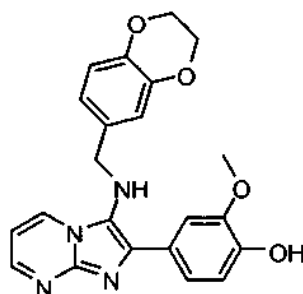


Preparado de acuerdo con GP11 usando pirazin-2-amina (0,12 mmol, 12 mg), 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,13 mmol, 21 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (0,6 mg, 1%).

10

LCMS m/z 411 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 94/40.

4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metoxifenol



Preparado de acuerdo con GP11 usando pirimidin-2-amina (0,12 mmol, 12 mg), vainillina (0,13 mmol, 20 mg) y 6-(isocianometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 mmol, 18 mg) para proporcionar el compuesto del título (0,7 mg, 2%).

15

LCMS m/z 405 $[M+H]^+$, pureza (UV/MS) 95/50.

Síntesis de la biblioteca, placas de 96 pocillos

Procedimiento General GP12

20 Se disolvieron el isonitrilo (0,08 mmol), el aldehído (0,11 mmol) y la amina (0,07 mmol) en MeOH y se añadió HOAc (200%). La placa de 96 pocillos se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y a continuación a 40 °C durante 12 h. Después de la evaporación de los disolventes y la purificación por LCMS preparativa se obtuvieron los productos.

Procedimiento General GP 13

Se disolvieron el isonitrilo (0,05 mmol), el aldehído (0,05 mmol) y la amina (0,05 mmol) en 1,4-dioxano y se añadió a cada pocillo ZnCl₂ (10%). La placa de 96 pocillos se agitó a 90 °C durante 24 h. El producto se trató pasando el material en bruto a través de un cartucho SCX, que se eluyó posteriormente con NH₃(MeOH). Después de la evaporación de los disolventes y la purificación por LCMS preparativa se obtuvieron los productos.

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en GP12:

- 5 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 2,0 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/70.
- 10 N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metil-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 11,8 mg. LCMS *m/z* 359 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 3,6 mg. LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/80.
- N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 4,9 mg. LCMS *m/z* 418 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.
- 15 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 12,9 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/90.
- N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 2,2 mg. LCMS *m/z* 345 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- 20 N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 10,6 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/90.
- 2-(2,6-difluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 3,9 mg. LCMS *m/z* 380 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/70.
- N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 4,0 mg. LCMS *m/z* 372 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 92/90.
- 25 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 6,8 mg. LCMS *m/z* 390 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/80.
- 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 1,0 mg. LCMS *m/z* 413 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/70.
- 30 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 2,2 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/80.
- N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metil-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 2,0 mg. LCMS *m/z* 359 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 5,5 mg. LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/70.
- 35 N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 14,6 mg. LCMS *m/z* 418 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 7,4 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/80.
- 40 4-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 2,8 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/80.
- N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metil-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 2,0 mg. LCMS *m/z* 359 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.
- 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 4,7 mg. LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/80.
- 45 N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 19,3 mg. LCMS *m/z* 418 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.
- 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad

preparada: 13,4 mg. LCMS *m/z* 410 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/90.

2-(2,6-difluorofenil)-N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 1,8 mg. LCMS *m/z* 394 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/80.

5 N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 3,7 mg. LCMS *m/z* 386 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/70.

2-(2-cloro-6-nitrofenil)-N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 4,8 mg. LCMS *m/z* 437 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/90.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 17,3 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 98/90.

10 4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 4,7 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 99/80.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-8-metil-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 6,2 mg. LCMS *m/z* 359 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/80.

15 N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 9,5 mg. LCMS *m/z* 418 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 6,7 mg. LCMS *m/z* 404 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/90.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 2,1 mg. LCMS *m/z* 391 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

20 2-(2,6-diclorofenil)-N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina Cantidad preparada: 1,4 mg. LCMS *m/z* 413 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 85/70.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina Cantidad preparada: 17,3 mg. LCMS *m/z* 405 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.

25 2-(2,6-difluorofenil)-N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina Cantidad preparada: 1,0 mg. LCMS *m/z* 381 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/70.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina Cantidad preparada: 2,1 mg. LCMS *m/z* 373 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina Cantidad preparada: 1,0 mg. LCMS *m/z* 393 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 93/90.

30 4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 0,2 mg. LCMS *m/z* 391 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina Cantidad preparada: 0,7 mg. LCMS *m/z* 346 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 97/70.

35 N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina Cantidad preparada: 8,3 mg. LCMS *m/z* 405 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.

N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina Cantidad preparada: 0,4 mg. LCMS *m/z* 373 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 0,2 mg. LCMS *m/z* 391 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.

40 N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amina Cantidad preparada: 0,3 mg. LCMS *m/z* 393 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/100.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)-2-metoxifenol Cantidad preparada: 0,7 mg. LCMS *m/z* 391 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/80.

45 N-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-2-(2,6-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-3-amina Cantidad preparada: 1,5 mg. LCMS *m/z* 405 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 96/80.

4-(3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)-3-metoxifenol Cantidad preparada: 1,5 mg. LCMS *m/z* 391 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/90.

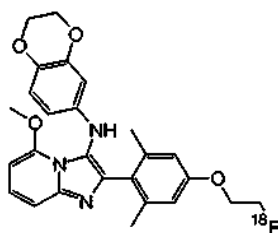
Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en GP13:

- 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 1,9 mg. LCMS *m/z* 408 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 91/85.
- 5 3-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)benzonitrilo Cantidad preparada: 3,2 mg. LCMS *m/z* 363 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/92.
- 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 3,2 mg. LCMS *m/z* 394 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/64.
- N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 6,7 mg. LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/95.
- 10 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 3,0 mg. LCMS *m/z* 408 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/70.
- 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 1,3 mg. LCMS *m/z* 408 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 90/80.
- 15 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 1,6 mg. LCMS *m/z* 396 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 95/64.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 1,0 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 1,9 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 63/50.
- 20 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,1 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 86/70.
- 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 1,9 mg. LCMS *m/z* 408 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 94/30.
- 25 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 2,1 mg. LCMS *m/z* 363 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,6 mg. LCMS *m/z* 363 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 85/80.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,2 mg. LCMS *m/z* 363 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 91/72.
- 30 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 0,3 mg. LCMS *m/z* 422 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 87/60.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,4 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- 35 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,2 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 66/50.
- 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluoro-6-metoxifenol Cantidad preparada: 0,3 mg. LCMS *m/z* 422 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 85/50.
- N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(3-fluoropiridin-2-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,6 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 100/90.
- 40 N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina Cantidad preparada: 0,1 mg. LCMS *m/z* 377 [M+H]⁺, pureza (UV/MS) 70/50.

Procedimientos de Radiofluoración

Procedimiento General 14 (GP14)

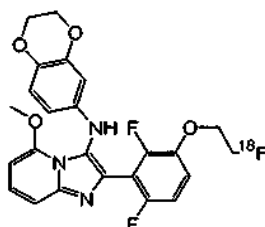
Síntesis de CR-132



CR-132

5 Se preparó tosilato de [^{18}F]fluoroetilo como se describe en Wester et al (J. Nucl. Med., 1999, 40, 205-212) y se eluyó en un cartucho tC18 Sep-Pak (lite) seco con acetonitrilo anhidro (0,5 ml) en un vial Wheaton de vidrio de 1 ml que contenía una suspensión agitada de carbonato de cesio (9 mg, 46 μmol), el compuesto hidroxílico precursor (2-3 mg, 5-7 mmol) y acetonitrilo anhidro (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (0,5 ml) y se aplicó al producto en bruto HPLC semi-preparativa: columna Phenomenex Luna C18(2) (100 x 10 mm d. i.), tamaño de partícula 5 μm); fase móvil A: agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal - gradiente: 3 ml/min; 0-1 min 40% de B; 1-25 min 40-50% de B; longitud de onda 254 nm; t_{R} CR-132 16 min, t_{R} tosilato de [^{18}F]fluoroetilo 12 min. El pico del corte de CR-132 se diluyó hasta 10 ml con agua y se adsorbió sobre un cartucho tC18 Sep-Pak (lite). El cartucho se lavó con agua (5 ml), y se eluyó CR-132 con etanol (0,5 ml) y además se formuló con PBS (5 ml). El rendimiento radioquímico fue de un 14% no corregido por decaimiento a partir de la actividad inicial y el tiempo total de la reacción fue de 180 minutos. La pureza radioquímica fue > 95%.

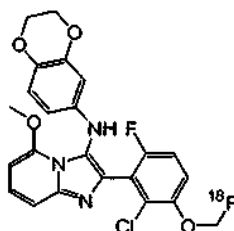
Síntesis de CR-133



CR-133

15 CR-133 se preparó de acuerdo con GP14. El rendimiento radioquímico fue de un 9-14% no corregido por decaimiento a partir de la actividad inicial y el tiempo total de la reacción fue de 180 minutos. La pureza radioquímica fue > 95%.

Síntesis de CR-134

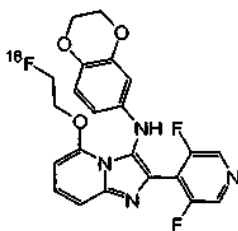


CR-134

20 CR-134 se preparó de acuerdo con GP14 en el que se usó tosilato de [^{18}F]fluorometilo (Neal et al J. Label. Compd. Radiopharm., 2005, 48, 557-568) en lugar de tosilato de [^{18}F]fluoroetilo. Rendimiento radioquímico 9% no corregido por decaimiento, tiempo total de reacción 148 minutos a partir de ^{18}F -agua, pureza radioquímica 98%, actividad específica estimada 31GBq/mmol.

25 Procedimiento General 15

Síntesis de CR-135



CR-135

Una mezcla de Kryptofix 2.2.2 (2,5 mg, 7 mmol), bicarbonato potásico (aprox. 0,1 M, 35 μ l, 3,5 μ mol) y acetonitrilo (0,5 ml) se añadió a [18 F] F^- /H₂O (aprox. 400 MBq, 100-300 μ l) en un matraz de reacción COC. El disolvente se retiró por calentamiento a 100 °C en una corriente de nitrógeno durante 15-20 minutos. Se marcó el compuesto precursor de tosilato (5 mg, 8 μ mol) en acetonitrilo (1 ml) a 100 °C/10 min. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se transfirió mediante una jeringa a un vial vacío, el recipiente de reacción se aclaró con agua (1,5 ml) y se combinó con el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC semi-preparativa: columna Phenomenex Luna C18(2) (100 x 10 mm d. i.), tamaño de partícula 5 μ m); fase móvil A: trietilamina acuosa al 0,8% (el pH se ajustó a 7,5 con H₃PO₄), fase móvil B: acetonitrilo; caudal-gradiente: 3 ml/min; 0-1 min 40% de B; 1-25 min 40-95% de B; longitud de onda 254 nm, t_R CR-135 15 min. El pico del corte de CR-135 se diluyó hasta un volumen de aproximadamente 10 ml con agua y se adsorbió en un cartucho tC18 Sep-Pak (lite). El cartucho se lavó con agua (5 ml) antes de que se eluyera CR-135 usando etanol (0,5 ml). El producto se formuló con PBS (5 ml). El rendimiento radioquímico fue de un 8% (n = 1) no corregido por decaimiento a partir de la actividad inicial y el tiempo total de la reacción fue de 90 minutos. La pureza radioquímica fue > 95%.

15 Ejemplo 2: Ensayos de unión del receptor CB2

Para mostrar que los compuestos CB2 pueden bloquear la unión de un ligando CB2 a los receptores CB2, se examinó la capacidad de los compuestos de Fórmula I para bloquear la unión del ligando CB2 CP 55.940 (2-[(1S,2R,5S)-5-hidroxi-2-(3-hidroxi-2-propil)ciclohexil]-5-(2-metiloctan-2-il)fenol; N° CAS 83002-04-4) en células HEK-293T como se muestra a continuación.

20 *Preparación de la membrana* - se cultivaron células HEK-293T de acuerdo con las directrices de la ATCC (Manassas, VA) y se transfectaron con cDNA humano de CB2 (SEQ ID N° 1) (Genbank X74328), unido de forma operativa al promotor SV40, usando Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) o Fugene (Roche, Nutley, N.J.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 48 h después de la transfección, las células se cosecharon en tampón de membrana enfriado con hielo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 6 mM, EDTA 1 mM, pH 7,2) usando un raspador de células. Las células se transfirieron a una cámara de cavitación de nitrógeno y se aplicó una presión de 90000 kPa durante 30 min. Se liberó la presión y se recogieron los residuos celulares y se centrifugaron a 1000 g a 4 °C durante 10 min. El sobrenadante se recogió y se repitió la centrifugación hasta que no quedó ningún precipitado en el sobrenadante. A continuación se sedimentaron las membranas por centrifugación a 12.000 g a 4 °C durante 20 min. Las membranas se resuspendieron en una cantidad apropiada de tampón de membrana. La concentración de membrana se determinó usando un reactivo de ensayo de tinción de proteínas de BioRad (Hercules, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las membranas se diluyeron a 1 mg/ml y las alícuotas se congelaron de forma instantánea en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C.

35 *Ensayo de unión* - se incubaron 0,5 - 10 μ g de membranas en tampón de unión (Tris 50 mM, EDTA 0,5 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) en presencia de radioligando 1,5 nM ([3 H]-CP 55.940 Perkin Elmer) y variando las concentraciones de ligandos (volumen total de 100 μ l en una placa de 96 pocillos). Las membranas se filtraron en una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (Packard Bioscience, Shelton, CT) y se lavaron con 500 ml de tampón de lavado (HEPES 25 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 0,25 M) usando un Cosechador Filtermate 196 (Packard Instruments, Downers Grove, IL). Las placas de filtro se secaron bajo una lámpara caliente antes de la adición de 50 μ l de líquido de centelleo a cada pocillo (Microscint 20, Packard, Shelton, CT). Se realizó la cuenta de las placas en un Topcount NXT (Packard, Shelton, CT).

Análisis de datos -Se trazaron las gráficas y se determinaron los valores de K_D por análisis de regresión no lineal usando el software Prism (GraphPad versión 4.0, San Diego, CA, USA).

Tabla 1. Unión de compuestos CB2 a receptores CB2 nativos

45 Estos resultados demuestran que los compuestos descritos en el presente documento se unen con elevada afinidad a los receptores CB2 nativos.

Tabla 1

Id. de Compuesto	pKi	Id. de Compuesto	pKi	Id. de Compuesto	pKi
CR-1	9,5	CR-2	8,6	CR-3	8,6
CR-4	8,5	CR-5	8,3	CR-6	7,6
CR-7	7,4	CR-8	6,6	CR-9	9,3
CR-10	9,2	CR-11	9,1	CR-12	8,8
CR-13	8,7	CR-14	8,7	CR-15	8,6
CR-16	8,6	CR-17	8,5	CR-18	8,4
CR-19	8,4	CR-20	8,4	CR-21	8,3
CR-22	8,2	CR-23	8,2	CR-24	8,1
CR-25	8,0	CR-26	7,9	CR-27	7,9
CR-28	7,9	CR-29	7,9	CR-30	7,8
CR-31	7,8	CR-32	7,8	CR-33	7,8
CR-34	7,8	CR-35	7,8	CR-36	7,7
CR-37	7,7	CR-38	7,7	CR-39	7,6
CR-40	7,5	CR-41	7,5	CR-42	7,5
CR-43	7,5	CR-44	7,4	CR-45	7,4
CR-46	7,4	CR-47	7,4	CR-48	7,4
CR-49	7,3	CR-50	7,3	CR-51	7,3
CR-52	7,3	CR-53	7,3	CR-54	5,2
CR-55	7,3	CR-56	7,3	CR-57	7,2
CR-58	7,2	CR-59	7,1	CR-60	7,1
CR-61	7,0	CR-62	7,0	CR-63	7,0
CR-64	7,0	CR-65	6,9	CR-66	6,9
CR-67	6,9	CR-68	6,9	CR-69	6,8
CR-70	6,8	CR-71	6,8	CR-72	6,8
CR-73	6,8	CR-74	6,8	CR-75	6,8
CR-76	5,2	CR-77	6,7	CR-78	5,4
CR-79	6,7	CR-80	6,7	CR-81	6,7
CR-82	6,7	CR-83	5,5	CR-84	6,7
CR-85	6,7	CR-86	6,6	CR-87	6,6
CR-88	6,6	CR-89	5,5	CR-90	5,6
CR-91	6,6	CR-92	6,6	CR-93	5,7
CR-94	6,6	CR-95	6,6	CR-96	6,5
CR-97	6,5	CR-98	6,5	CR-99	6,5
CR-100	6,5	CR-101	6,5	CR-102	6,4
CR-103	6,4	CR-104	6,4	CR-105	6,4
CR-106	5,7	CR-107	6,4	CR-108	6,3
CR-109	6,3	CR-110	5,7	CR-111	6,3
CR-112	6,3	CR-113	6,3	CR-114	6,3
CR-115	6,2	CR-116	6,2	CR-117	5,7
CR-118	5,8	CR-119	5,9	CR-120	5,9
CR-121	6,0	CR-122	6,0	CR-123	6,0
CR-124	6,0	CR-125	5,9	CR-126	5,9
CR-127	7,3	CR-128	6,7	CR-129	6,4
CR-130	6,1	CR-131	8,6	CR-132	8,3
CR-133	8,8	CR-134	9,0	CR-135	7,4
CR-136	9,5	CR-137	6,5	CR-138	8,3
CR-139	8,2				

5

Se apreciará que el ensayo de unión para el receptor CB2 del ejemplo anterior se puede usar para identificar los compuestos que son agonistas, agonistas inversos o antagonistas del receptor CB2. El receptor cannabinoide CB2 usado en el ensayo puede consistir esencialmente en la secuencia SEQ ID N° 2. En otras realizaciones, los receptores cannabinoide CB2 usados en el ensayo pueden tener al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98%, al menos un 99% o al menos más de un 99% de identidad de aminoácidos con el receptor CB2 de longitud completa.

REFERENCIAS

En el texto se hace referencia a las siguientes referencias y se incorporan por referencias en el presente documento en su totalidad.

- 5 Ashton JC, Rahman RM, Nair SM, Sutherland BA, Glass M, Appleton I. Cerebral hypoxia-ischemia and middle cerebral artery occlusion induce expression of the cannabinoid CB2 receptor in the brain. *Neurosci Lett*. 29 de enero de 2007; 412(2):114-7.
- Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, Campanella M, Nicolussi E, Fredduzzi S, Reggiani A. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci*. Marzo de 2006;23(6):1530-8.
- 10 Benito C, Nunez E, Tolon RM, Carrier EJ, Rabano A, Hillard CJ, Romero J. Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci*. 3 de diciembre de 2003;23(35):11136-41.
- Benito C, Kim WK, Chavarria I, Hillard CJ, Mackie K, Tolon RM, Williams K, Romero J. A glial endogenous cannabinoid system is upregulated in the brains of macaques with simian immunodeficiency virus-induced encephalitis. *J Neurosci*. 9 de marzo de 2005;25(10):2530-6.
- 15 Benito C, Romero J, Tolon R, Clemente D, Docagne F, Hillard C, Guaza C, Romero J. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *J Neurosci*. 28 de febrero 27, 27(9):2396-2402.
- Cabral GA, Marciano-Cabral F. Cannabinoid receptors in microglia of the central nervous system: immune functional relevance. *J Leukoc Biol*. Diciembre de 2005;78(6):1192-7.
- 20 Carlisle SJ, Marciano-Cabral F, Staab A, Ludwick C, Cabral GA. Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. *Int Immunopharmacol*. Enero de 2002;2(1):69-82.
- Elmes SJ, Jhaveri MD, Smart D, Kendall DA, Chapman V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naive rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. Noviembre de 2004;20(9):2311-20.
- 25 Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte sub-populations. *Eur J Biochem*. 15 de agosto de 1995;232(1):54-61.
- Golech SA, McCarron RM, Chen Y, Bembry J, Lenz F, Mechoulam R, Shohami E, Spatz M. Human brain endothelium: coexpression and function of vanilloid and endocannabinoid receptors. *Brain Res Mol Brain Res*. 6 de diciembre de 2004;132(1):87-92.
- 30 Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, Uhl GR. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res*. 3 de febrero de 2006;1071(1):10-23
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-58
- 35 Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 de febrero 2005;102(8):3093-8.
- Karsak M, Cohen-Solal M, Freudenberg J, Ostertag A, Morieux C, Komak U, Essig J, Erxlebe E, Bab I, Kubisch C, de Vernejoul MC, Zimmer A. Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis. *Hum Mol Genet*. 15 de noviembre de 2005;14(22):3389-96.
- 40 Klegeris A, Bissonnette CJ, McGeer PL. Reduction of human monocytic cell neurotoxicity and cytokine secretion by ligands of the cannabinoid-type CB2 receptor. *Br J Pharmacol*. Junio de 2003;139(4):775-86.
- Lee SF, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Downregulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) messenger RNA expression during *in vitro* stimulation of murine splenocytes with lipopolysaccharide. *Adv Exp Med Biol*. 2001;493: 223-8.
- 45 Martin RS, Luong LA, Welsh NJ, Eglen RM, Martin GR, MacLennan SJ. Effects of cannabinoid receptor agonists on neuronally-evoked contractions of urinary bladder tissues isolated from rat, mouse, pig, dog, monkey and human. *Br J Pharmacol*. Abril de 2000;129(8):1707-15.
- 50 Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 2

de septiembre de 1993;365(6441):61-5.

Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, Tam J, Attar-Namdar M, Kram V, Shohami E, Mechoulam R, Zimmer A, Bab I. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 de enero del 2006;103(3):696-701.

- 5 Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, Myers L, Mora Z, Tagliaferro P, Gardner E, Brusco A, Akinshola BE, Liu QR, Hope B, Iwasaki S, Arinami T, Teasenfiz L, Uhl GR. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann N Y Acad Sci*. Agosto de 2006;1074:514-36.

Palazuelos J, Aguado T, Egia A, Mechoulam R, Guzman M, Galve-Roperh I. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J*. Noviembre de 2006;20(13):2405-7.

- 10 Patel HJ, Birrell MA, Crispino N, Hele DJ, Venkatesan P, Barnes PJ, Yacoub MH, Belvisi MG. Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation. *Br J Pharmacol*. Septiembre de 2003;140(2):261-8.

Ross RA, Coutts AA, McFarlane SM, Anavi-Goffer S, Irving AJ, Pertwee RG, MacEwan DJ, Scott RH. Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurones: implications for antinociception. *Neuropharmacology*. 2001;40(2):221-32.

- 15

Skaper SD, Buriani A, Dal Toso R, Petrelli L, Romanello S, Facci L, Leon A. The ALIAmide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 de abril de 1996;93(9):3984-9.

- 20 Sipe JC, Arbour N, Gerber A, Beutler E. Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. *J Leukoc Biol*. Julio de 2005;78(1): 231-8.

Stander S, Schmelz M, Metze D, Luger T, Rukwied R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci*. Junio de 2005;38(3):177-88.

- 25 Ueda Y, Miyagawa N, Matsui T, Kaya T, Iwamura H. Involvement of cannabinoid CB(2) receptor-mediated response and efficacy of cannabinoid CB(2) receptor inverse agonist, JTE-907, in cutaneous inflammation in mice. *Eur J Pharmacol*. 27 de septiembre de 2005;520(1-3):164-71.

Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 14 de octubre de 2005;310(5746):329-32.

- 30 Walczak JS, Pichette V, Leblond F, Desbiens K, Beaulieu P. Behavioral, pharmacological and molecular characterization of the saphenous nerve partial ligation: a new model of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2005;132(4): 1093-102.

Whiteside GT, Lee GP, Valenzano KJ. The role of the cannabinoid CB2 receptor in pain transmission and therapeutic potential of small molecule CB2 receptor agonists. *Curr Med Chem*. 2007;14(8):917-36.

- 35 Wotherspoon G, Fox A, McIntyre P, Colley S, Bevan S, Winter J. Peripheral nerve injury induces cannabinoid receptor 2 protein expression in rat sensory neurons. *Neuroscience*. 2005;135(1):235-45.

Yoshihara S, Morimoto H, Yamada Y, Abe T, Arisaka O. Cannabinoid receptor agonists inhibit sensory nerve activation in guinea pig airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2004;170(9):941-6.

- 40 Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci*. Junio de 2003;17(12):2750-4.

LISTADO DE SECUENCIA

<110> ACADIA PHARMACUETICALS INC.
GE Healthcare
Olsson, Roger
5 Burstein , Ethan
Knapp, Anne Eeg
Eskildsen, Jorgen Castillo, Joel
Nairne, James
10 Iveson, Veronique Morrison Robins, Edward
Gibson, Alex

<120> COMPUESTOS CON ACTIVIDAD FRENTE A LOS RECEPTORES CANNABINOIDES

<130> ACADIA.131VPC

<140> Desconocido
<141> 09-05-2008

15 <150> 60/917.318
<151> 10-05-2007

<150> 60/942.746
<151> 08-06-2007

20 <150> 60/973.410
<151> 18-09-2007

<160> 2

<170> PatentIn version 3,5

<210> 1
<211> 1083
25 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 395 583 T3

atggaggaat gctgggtgac agagatagcc aatggctcca aggatggctt ggattccaac	60
cctatgaagg attacatgat cctgagtggc ccccagaaga cagctggtgc tgtggtgtgc	120
actcttctgg gcctgctaag tgccctggag aacgtggctg tgctctatct gatcctgtcc	180
tcccaccaac tccgccgaa gccctcatac ctgttcattg gcagcttggc tggggctgac	240
ttcctggcca gtgtggtctt tgcattgcagc tttgtgaatt tccatgtttt ccatggtgtg	300
gattccaagg ctgtcttctt gctgaagatt ggcagcgtga ctatgacctt cacagcctct	360
gtgggtagcc tctgctgac cgccattgac cgatacctct gcctgcgcta tccaccttcc	420
tacaaagctc tgctcaccgc tggaaggcca ctggtgacct tgggcatcat gtgggtcctc	480
tcagcactag tctctacct gccctcatg ggatggactt gctgtcccag gccctgctct	540
gagcttttcc cactgatccc caatgactac ctgctgagct ggctcctgtt catcgccttc	600
ctcttttccg gaatcatcta cacctatggg catgttctct ggaaggccca tcagcatgtg	660
gccagcttgt ctggccacca ggacaggcag gtgccaggaa tggcccgaat gaggctggat	720
gtgaggttgg ccaagaccct agggctagtg ttggctgtgc tctcatctg ttggttccca	780
gtgctggccc tcatggccca cagcctggcc actacgctca gtgaccaggt caagaaggcc	840
tttgccttct gctccatgct gtgcctcacc aactccatgg tcaaccctgt catctatgct	900
ctacggagtg gagagatccg ctctctgccc catcactgcc tggctcactg gaagaagtgt	960
gtgaggggcc ttgggtcaga ggcaaaagaa gaagccccga gatcctcagt caccgagaca	1020
gaggctgatg ggaaaatcac tccgtggcca gattccagag atctagacct ctctgattgc	1080
tga	1083

<210> 2
 <211> 360
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <400> 2

ES 2 395 583 T3

Met Glu Glu Cys Trp Val Thr Glu Ile Ala Asn Gly Ser Lys Asp Gly
 1 5 10 15

Leu Asp Ser Asn Pro Met Lys Asp Tyr Met Ile Leu Ser Gly Pro Gln
 20 25 30

Lys Thr Ala Val Ala Val Leu Cys Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala
 35 40 45

Leu Glu Asn Val Ala Val Leu Tyr Leu Ile Leu Ser Ser His Gln Leu
 50 55 60

Arg Arg Lys Pro Ser Tyr Leu Phe Ile Gly Ser Leu Ala Gly Ala Asp
 65 70 75 80

Phe Leu Ala Ser Val Val Phe Ala Cys Ser Phe Val Asn Phe His Val
 85 90 95

Phe His Gly Val Asp Ser Lys Ala Val Phe Leu Leu Lys Ile Gly Ser
 100 105 110

Val Thr Met Thr Phe Thr Ala Ser Val Gly Ser Leu Leu Leu Thr Ala
 115 120 125

Ile Asp Arg Tyr Leu Cys Leu Arg Tyr Pro Pro Ser Tyr Lys Ala Leu
 130 135 140

ES 2 395 583 T3

Leu Thr Arg Gly Arg Ala Leu Val Thr Leu Gly Ile Met Trp Val Leu
 145 150 155 160

Ser Ala Leu Val Ser Tyr Leu Pro Leu Met Gly Trp Thr Cys Cys Pro
 165 170 175

Arg Pro Cys Ser Glu Leu Phe Pro Leu Ile Pro Asn Asp Tyr Leu Leu
 180 185 190

Ser Trp Leu Leu Phe Ile Ala Phe Leu Phe Ser Gly Ile Ile Tyr Thr
 195 200 205

Tyr Gly His Val Leu Trp Lys Ala His Gln His Val Ala Ser Leu Ser
 210 215 220

Gly His Gln Asp Arg Gln Val Pro Gly Met Ala Arg Met Arg Leu Asp
 225 230 235 240

Val Arg Leu Ala Lys Thr Leu Gly Leu Val Leu Ala Val Leu Leu Ile
 245 250 255

Cys Trp Phe Pro Val Leu Ala Leu Met Ala His Ser Leu Ala Thr Thr
 260 265 270

Leu Ser Asp Gln Val Lys Lys Ala Phe Ala Phe Cys Ser Met Leu Cys
 275 280 285

Leu Ile Asn Ser Met Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Leu Arg Ser Gly
 290 295 300

Glu Ile Arg Ser Ser Ala His His Cys Leu Ala His Trp Lys Lys Cys
 305 310 315 320

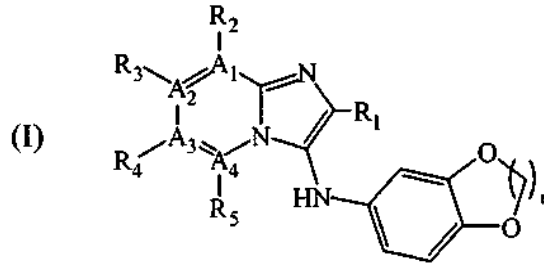
Val Arg Gly Leu Gly Ser Glu Ala Lys Glu Glu Ala Pro Arg Ser Ser
 325 330 335

Val Thr Glu Thr Glu Ala Asp Gly Lys Ile Thr Pro Trp Pro Asp Ser
 340 345 350

Arg Asp Leu Asp Leu Ser Asp Cys
 355 360

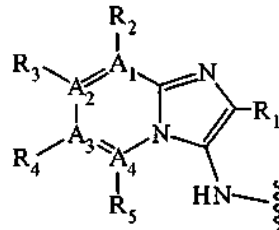
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

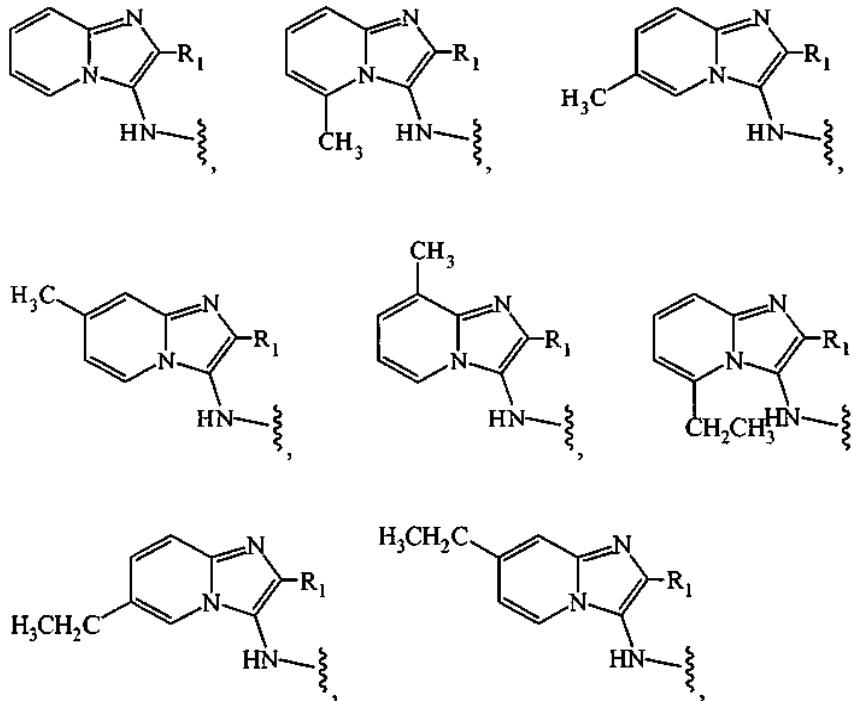


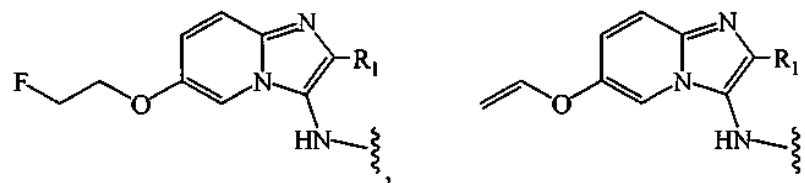
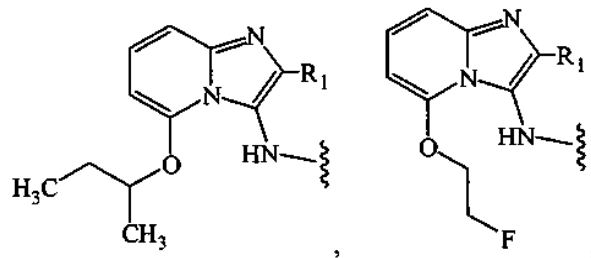
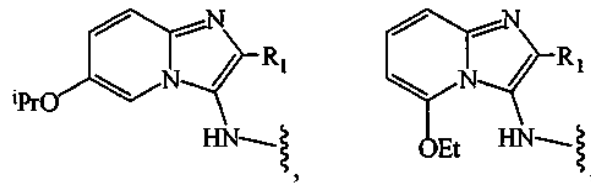
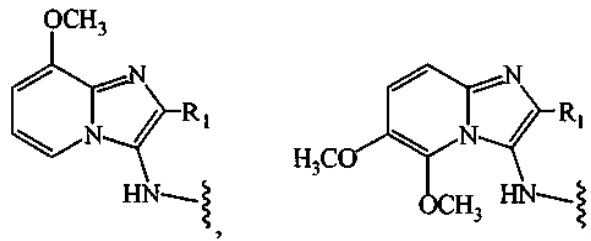
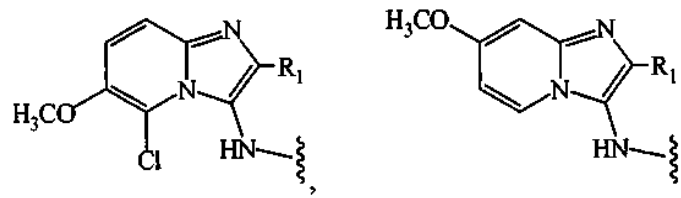
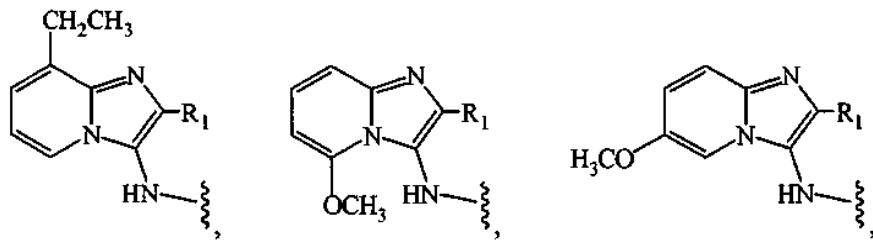
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

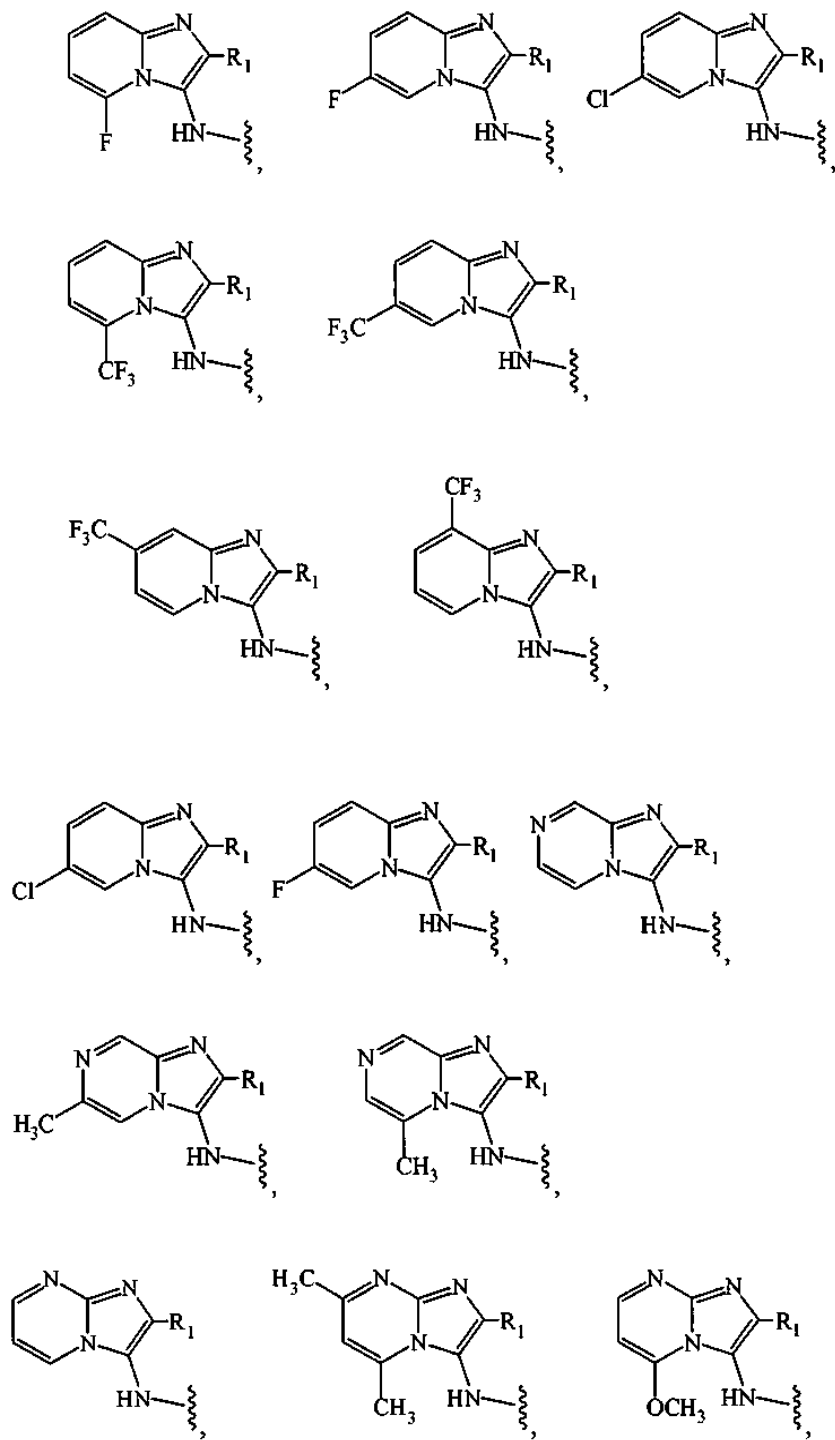
5 a) el resto

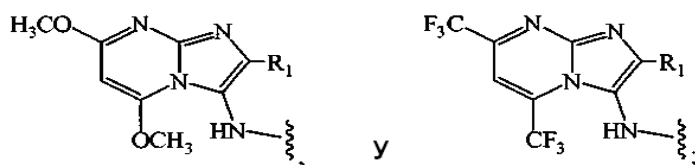


se selecciona entre el grupo que consiste en









b) R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, y anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

c) n es 1 ó 2; y ,

d) al menos un átomo del compuesto es un radioisótopo;

y en la que, cuando un grupo del compuesto de Fórmula I se describe como opcionalmente sustituido, dicho grupo está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, acilo, éster, mercapto, alquilo, arilo, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamoilo, N-carbamoilo, O-tiocarbamoilo, N-tiocarbamoilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el radioisótopo es un isótopo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, o halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el halógeno es flúor o yodo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el radioisótopo se selecciona entre ^{123}I , ^{11}C y ^{18}F .

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que el radioisótopo se selecciona entre ^{11}C y ^{18}F .

6. El compuesto de la reivindicación 4 en el que el radioisótopo es ^{123}I .

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en furano, tiofeno, ftalazinona, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el heteroarilo opcionalmente sustituido es piridilo o tiofenilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es arilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el arilo opcionalmente sustituido es fenilo.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y un componente fisiológicamente aceptable tal como un vehículo, un diluyente, una sal o un excipiente, o una combinación de los mismos.

13. El compuesto de la reivindicación 5 para su uso en un procedimiento de formación de imágenes por PET de una primera área de un tejido de un sujeto, comprendiendo el procedimiento:

la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 5;

la medida de la señal emitida por el radioisótopo de la primera área del tejido; y

la comparación de la cantidad de señal emitida por la primera área del tejido con la cantidad de señal emitida por una muestra de control.

14. El compuesto de la reivindicación 6 para su uso en un procedimiento de formación de imágenes por SPECT de una primera área de un tejido de un sujeto, comprendiendo el procedimiento:

la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 6;

la medida de la señal emitida por el radioisótopo de la primera área del tejido; y

la comparación de la cantidad de señal emitida por la primera área del tejido con la cantidad de señal emitida por una muestra de control.

15. Un procedimiento para determinar la distribución de receptores CB2 en un tejido que comprende la administración de un compuesto radiomarcado de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 al tejido *in vitro* y la obtención de una imagen del tejido.