

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 135**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012 E 12710745 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2694500**

54 Título: **Imidazopiridinas sustituidas y compuestos intermedios de las mismas**

30 Prioridad:

**06.04.2011 EP 11161332**

**17.06.2011 EP 11170305**

**26.08.2011 EP 11179044**

**14.11.2011 EP 11188997**

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

**08.09.2015**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müller Strasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KOPPITZ, MARCUS;  
KLAR, ULRICH;  
WENGNER, ANTJE;  
NEUHAUS, ROLAND y  
SIEMEISTER, GERHARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 545 135 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

Imidazopiridinas sustituidas y compuestos intermedios de las mismas.

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridina sustituidos de fórmula general I como se describe y se define en la presente memoria, a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la cinasa Mps-1 (Huso Monopolar 1) (también conocida como Tirosina Treosina Cinasa, TTK, (por sus siglas en inglés)). La Mps-1 es una cinasa Ser/Tre de doble especificidad que desempeña una función clave en la activación del punto de control mitótico (también conocido como punto de control del huso, punto de control del ensamblaje del huso) asegurando de ese modo la segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis [Abrieu A et al., *Cell*, 2,001, 106, 83-93]. Cada célula dividida tiene que asegurar igual separación de los cromosomas replicados en las dos células hijas. En la entrada en la mitosis, los cromosomas se unen en sus cinetocoros a los microtúbulos del huso mitótico. El punto de control mitótico es un mecanismo de vigilancia que es activo siempre que estén presentes cinetocoros no unidos y evita que las células mitóticas entren en anafase y completen de ese modo la división celular con cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2,008, 1,786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2,007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros se unen en un modo anitélico correcto, es decir, bipolar, con el huso mitótico, se satisface el punto de control y la célula entra en anafase y transcurre la mitosis. El punto de control de la mitosis consta de una compleja red de una serie de proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (deficiencia en detención mitótica, MAD 1-3) y Bub (Gemación desinhibida por benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la cinasa Mps-1 así como otros componentes, sobreexpresándose muchos de éstos en células proliferantes (por ej., células cancerígenas) y tejidos [Yuan B et al., *Clinical Cancer Research*, 2,006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la cinasa Mps-1 en la señalización del punto de control mitótico se ha demostrado por silenciamiento de ARNsh, genética química así como inhibidores químicos de cinasa Mps-1 [Jelluma N et al., *PLoS ONE*, 2,008, 3, e2415; Jones MH et al., *Current Biology*, 2,005, 15, 160-65; Dorer RK et al., *Current Biology*, 2,005, 15, 1,070-76; Schmidt M et al., *EMBO Reports*, 2,005, 6, 866-72].

Hay abundante evidencia que una función del punto de control mitótico reducida pero incompleta con aneuploidía y génesis tumoral [Weaver BA y Cleveland DW, *Cancer Research*, 2,007, 67, 10,103-5; King RW, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2,008, 1,786, 4-14]. Por el contrario, la inhibición completa del punto de control mitótico se ha reconocido que da como resultado extensa segregación anómala de los cromosomas e inducción de muerte celular programada en células tumorales [Kops GJ et al., *Nature Reviews Cancer*, 2,005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, *Cell Cycle*, 2,006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, *Drug Resistance Updates*, 2,007, 10, 162-81]. Por lo tanto, la anulación del punto de control mitótico por inhibición farmacológica de la cinasa Mps-1 u otros componentes del punto de control mitótico representa una nueva propuesta para el tratamiento de trastornos proliferativos incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y tumores malignos linfoides u otros trastornos asociados a proliferación celular descontrolada.

Los fármacos antimitóticos establecidos tales como alcaloides de la vinca, taxanos o epotilonos activan el SAC induciendo una detención mitótica por estabilización o desestabilización de la dinámica de microtúbulos. Esta detención evita la separación de cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. La detención prolongada en la mitosis fuerza a una célula a la salida de la mitosis sin citocinesis o a catástrofe mitótica conduciendo a muerte celular. Por el contrario, los inhibidores de Mps-1 inducen una inactivación del SAC que acelera la evolución de las células en la mitosis dando como resultado extensa segregación anómala de cromosomas y finalmente muerte celular.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Mps-1 deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de trastornos proliferativos asociados a procesos celulares proliferativos descontrolados potenciados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades víricas, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Por lo tanto, los inhibidores de Mps-1 representan compuestos valiosos que deberían complementar opciones terapéuticas como agentes solos o en asociación con otros fármacos.

Se han descrito diferentes compuestos en la técnica anterior que muestran un efecto inhibitorio sobre la cinasa Mps-1. La patente internacional WO 2010/124826A1 describe compuestos de imidazoquinoxalina sustituidos como inhibidores de cinasa Mps-1 o TTK. La patente internacional WO 2011/026579A1 describe aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1. La patente internacional WO 2011/013729A1 describe derivados de imidazol

condensados como inhibidores de Mps-1. La patente internacional WO 2011/063908A1, la patente internacional WO 2011/064328A1 así como la patente internacional WO 2011063907 A1 describen derivados de triazolopiridina como inhibidores de cinasa Mps-1.

5 Sin embargo, no se han descrito derivados de imidazopiridina en el contexto de inhibidores de cinasa Mps-1. Se han descrito derivados de imidazopiridina para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades:

La patente internacional WO 2004/026867A2 y la patente internacional WO 2007/032936A2 describen imidoazopiridinas sustituidas como inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a las CDK.

10 La patente internacional WO 2008/029152A2 describe compuestos heteroarílicos bicíclicos para el tratamiento de distrofia muscular de duchenne. Entre otros compuestos también se mencionan las imidoazopiridinas sustituidas.

La patente internacional WO 2008/082490A2 describe imidazopiridinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasa C-Jun-N-terminal (JNK1).

15 La patente internacional WO 2008/134553A1 describe imidazopiridinas e indolizinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal de sodio.

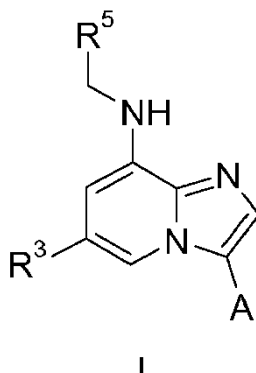
20 Así, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de imidazopiridina específicamente sustituidos de fórmula general I de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en la presente memoria y como de ahora en adelante se refiere como "compuestos de la presente invención" o su actividad farmacológica. Además, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe el uso de un compuesto de la presente invención como inhibidor de Mps-1.

Ahora se ha descubierto y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas.

25 En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz la cinasa Mps-1 y se pueden usar por lo tanto para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas o enfermedades inflamatorias celulares inapropiadas que van acompañadas de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular, la proliferación y/o la supervivencia descontrolados, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por cinasa Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

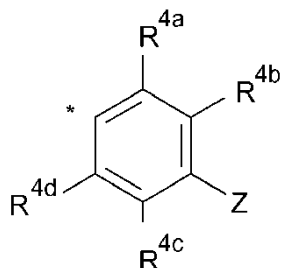
### Sumario de la invención

La presente invención cubre compuestos de fórmula general I:



40 en la que:

A representa un grupo



en el que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo  $-C(=O)N(H)R^1$  o un grupo  $-C(=S)N(H)R^1$ ;

5  $R^1$  representa un grupo alquil- $C_1-C_3$ - o un grupo ciclopropilo;

en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil- $C_1-C_3$ -;

en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_3$ - es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alcoxi- $C_1-C_3$ -;

10  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CN, alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -, aril-, heteroaril-, aril-X-;

en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -, aril-, aril-X- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos  $R^7$ ;

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4d}$

15 representan un átomo de hidrógeno;

$R^{4c}$  representa un átomo de halógeno o un grupo -CN, -OH, alquil- $C_1-C_3$ -, alcoxi- $C_1-C_3$ -, halo-alquil- $C_1-C_3$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_3$ -;  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_3$ -, HO-alquil- $C_1-C_3$ -, NC-alquil- $C_1-C_3$ -, alcoxi- $C_1-C_3$ -alquil- $C_1-C_3$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_3$ -alquil- $C_1-C_3$ -;

20  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, -alquil- $C_1-C_6$ -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril- o heteroaril-;

25 en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, -alquil- $C_1-C_6$ -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos  $R^8$ ;

30  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$

representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ - o aril-alquil- $C_1-C_6$ -;

en el que dicho grupo cicloalquil- $C_3-C_6$ - es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -;

35  $R^7$  representa un átomo de halógeno o un grupo HO-, alcoxi- $C_1-C_6$ -, alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -,  $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -,  $-N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-O(C=O)OR^6$  u  $-OR^6$ ;

40  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -, alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, alquenil- $C_2-C_6$ -, alquiniil- $C_2-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, aril-, heteroaril-,  $-C(=O)R^6$ -,  $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -,  $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-C(=O)O-R^6$ -,  $-N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-NO_2$ -,  $-N(H)C(=O)R^6$ -,  $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -,

$N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-N(H)C(=O)OR^6$ ,  $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ ,  $-N(H)S(=O)R^6$ ,  $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ ,  $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ ,  $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-OR^6$ ,  $-O(C=O)R^6$ ,  $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-O(C=O)OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(=O)R^6$ ,  $-S(=O)N(H)R^6$ ,  $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ ,  $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$  o  $-S(=O)_2$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

5 en el que dicho grupo heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros o heteroaril-, es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y

X es S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, O, NR<sup>6</sup>, C(=O) o CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

10 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

15

### Descripción detallada de la invención

Los términos como se menciona en el presente texto presentan preferiblemente los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno" o "halo-" se tiene que entender que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo presenta 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más en particular 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ej., un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

25

30 El término "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente lineal o ramificado, saturado, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define antes y en el que uno o más átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo de halógeno, de manera idéntica o de manera diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

30

35 El término "alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo monovalente lineal o ramificado, saturado, de la fórmula -O-(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el término "alquilo" se define antes, por ej., un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi o un isómero de los mismos.

35

El término "halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno es reemplazado, de manera idéntica o de manera diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo- alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

40 El término "alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno es reemplazado, de manera idéntica o de manera diferente, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define anteriormente, por ej., grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo o un isómero de los mismos.

45

El término "halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno es reemplazado, de manera idéntica o de manera diferente, mediante un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

50

El término "alqueno  $C_2-C_6$ " se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces y que presenta 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, en particular 2 ó 3 átomos de carbono ("alqueno- $C_2-C_3$ "), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden ser aislados de o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquino  $C_2-C_6$ " se tiene que entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, en particular 2 ó 3 átomos de carbono ("alquino- $C_2-C_3$ "). Dicho grupo alquino  $C_2-C_6$  es, por ejemplo, grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En particular, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo  $C_3-C_6$ " se tiene que entender que significa un anillo hidrocarbonado monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("cicloalquilo  $C_3-C_6$ "). Dicho grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$  es por ejemplo un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "cicloalqueno  $C_4-C_8$ " se tiene que entender que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado mono- o bicíclico, monovalente, que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, como permita el tamaño de dicho anillo de cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno  $C_4-C_8$  es por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, *por ej.*, un anillo de ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo o un anillo hidrocarbonado bicíclico, *por ej.*, un anillo de ciclooctadienilo.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", se tiene que entender que significa un anillo hidrocarbonado mono- o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- $C_1-C_6$ - o halo-alquil- $C_1-C_6$ ; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula vía uno cualquiera de los átomos de carbono o, si hay, el átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomo ya mencionados (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más en particular dicho heterocicloalquilo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomo ya mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"), en el que dos átomos adyacentes del grupo heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros son opcionalmente sustituidos de tal manera que se forma un grupo arilo heteroaril-.

En particular, sin estar limitados a ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetanilo o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofurano, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritanilo o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepanilo, por ejemplo.

Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede ser benzo-condensado.

Dicho heterociclo puede ser bicíclico, tal como, sin estar limitados a ello, un anillo de 5,5-miembros, por ej., un anillo de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo) o un anillo bicíclico de 5,6-miembros, por ej., un anillo de hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

- 5 Como se mencionó anteriormente, dicho anillo que contiene átomo de nitrógeno puede ser parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tales como, sin estar limitados a ello, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o, puede ser benzo-condensado, tal como, sin estar limitado a ello, un anillo de dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

- 10 El término "heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros", se tiene que entender que significa un anillo hidrocarbonado mono o bicíclico, monovalente, insaturado, que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionado de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula vía uno cualquiera de los átomos de carbono o, si hay, el átomo de nitrógeno. Ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo o, pueden ser benzo-condensados.

- 20 El término "arilo" se tiene que entender que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado mono o bi o tricíclico, aromático o parcialmente aromático, monovalente, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo " arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), en particular un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo " arilo C<sub>6</sub>"), por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo bifenilo o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), por ej. un grupo indanilo o indenilo o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), por ejemplo, un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo " arilo C<sub>13</sub>"), por ejemplo, un grupo fluorenilo o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo " arilo C<sub>14</sub>"), por ejemplo, un grupo antranilo, en el que dos átomos adyacentes del grupo arilo se sustituyen opcionalmente de tal manera que se forma un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros.

- 30 El término "heteroarilo" se entiende que significa preferiblemente un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente, que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo " heteroarilo de 5 a 14 miembros"), en particular 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado, en el que dos átomos adyacentes del grupo heteroarilo se sustituyen opcionalmente de tal manera que se forma un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. En particular, el heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.* y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.* y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purinilo, *etc.* y benzoderivados de los mismos o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, *etc.*

- 40 En general y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las posibles formas isómeras de los mismos, por ejemplo, los isómeros de posición de los mismos. Así, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

- 45 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa por todo este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", " haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", " alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> " o " haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ej. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más en particular C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de " haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o " haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluso más en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

- 55 De manera similar, como se usa en la presente memoria, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa por todo este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", se tiene que entender que significa un grupo alqueno o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; en particular C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, como se usa en la presente memoria, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa por todo este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", se tiene que entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, en particular C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable llevándose los electrones del enlace. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-tercbutil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Sustituyente de sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillo.

Como se usa en la presente memoria, el término "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general de la presente invención, se entiende que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en particular una, dos, tres o cuatro veces, más en particular una, dos o tres veces, incluso más en particular una o dos veces".

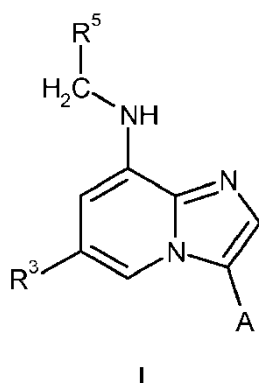
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en que al menos se reemplaza un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normalmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>131</sup>I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquéllas en que se incorpora uno o más isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Los isótopos tritidos y carbono -14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semi-vida in vivo aumentada o requerimientos reducidos de dosis y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar en general por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tales como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a partir de ahora usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

En el caso de que se use en la presente memoria la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se tiene que considerar que significan también un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato, único, o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se quiere decir un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

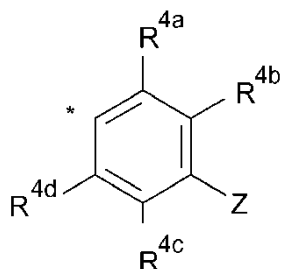
Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:





en que:

A representa un grupo



5 en el que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula ;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹ o un grupo -C(=S)N(H)R¹;

R¹ representa un grupo alquil-C₁-C₃- o un grupo ciclopropilo;

en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil-C₁-C₃-;

10 en el que dicho grupo alquil-C₁-C₃- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alcoxi-C₁-C₃-;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CN, alquil-C₁-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-alquinoilo C₂-C₆-, aril-, heteroaril-, aril-X-;

15 en el que dicho grupo alquil-C₁-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-alquinoilo C₂-C₆-, aril-, aril-X- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos R⁷;

R⁴ᵃ, R⁴ᵇ, R⁴ᵈ

representan un átomo de hidrógeno ;

R⁴ᶜ representa un átomo de halógeno o un grupo -CN, -OH, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, halo-alcoxi-C₁-C₃-, R⁶ᵃ(R⁶ᵇ)N-alquil-C₁-C₃-, HO-alquil-C₁-C₃-, NC-alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-alquil-C₁-C₃-, halo-alcoxi-C₁-C₃-alquil-C₁-C₃-;

20

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil-C₁-C₆-, -(CH₂)<sub>n</sub>-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>n</sub>-alquinoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil-C₁-C₆-, heteroaril-alquil-C₁-C₆-, halo-alquil-C₁-C₆-, R⁶ᵃ(R⁶ᵇ)N-alquil-C₁-C₆-, HO-alquil-C₁-C₆-, -alquil-C₁-C₆-CN, alcoxi-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-, halo-alcoxi-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-, halo-alcoxi-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenoil-C₄-C₈-, aril- o heteroaril-;

25

en el que dicho grupo alquil-C₁-C₆-, -(CH₂)<sub>n</sub>-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>n</sub>-alquinoilo C₂-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)<sub>m</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil-C₁-C₆-, heteroaril-alquil-C₁-C₆-, halo-alquil-C₁-C₆-, R⁶ᵃ(R⁶ᵇ)N-alquil-C₁-C₆-, HO-alquil-C₁-C₆-, -alquil-C₁-C₆-CN, alcoxi-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-, halo-alcoxi-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenoil-C₄-C₈-, aril- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos

30

R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>

representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- o aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

5 en el que dicho grupo cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>7</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -C(=O)N(H)R<sup>6a</sup>, -N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -O(C=O)OR<sup>6</sup> u -OR<sup>6</sup>;

10 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R<sup>6a</sup>(R<sup>6b</sup>)N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6a</sup>, -C(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)C(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -N(H)C(=O)OR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)C(=O)OR<sup>6</sup>, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -OR<sup>6</sup>, -O(C=O)R<sup>6</sup>, -O(C=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -O(C=O)OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6c</sup>)R<sup>6</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>- (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en el que dicho grupo heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros o heteroaril-, es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

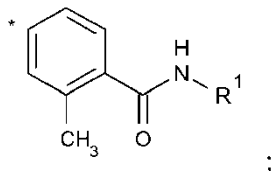
m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

20 n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y

X es S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, O, NR<sup>6</sup>, C(=O) o CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

En una realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

A representa



25 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

R<sup>1</sup> representa un grupo metil- o etil-;

en el que dicho grupo metil- o etil- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

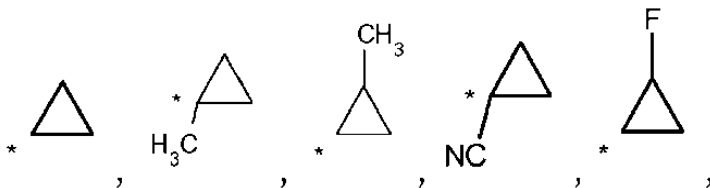
30 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

R<sup>1</sup> representa un grupo metil- o etil-.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

R<sup>1</sup> se selecciona de:

metilo, etilo,



35

en los que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

R<sup>1</sup> representa un grupo metil- o un grupo ciclopropil-;

en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

- 5 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un grupo aril-; en el que dicho grupo aril- es sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>. El grupo aril- es preferiblemente un grupo fenil- sustituido o no sustituido.

10 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un grupo aril-X-; en el que dicho grupo aril-X- es sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>. El grupo aril- es preferiblemente un grupo fenil- sustituido o no sustituido.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un grupo aril-O-; en el que dicho grupo aril-O- es sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>. El grupo aril- es preferiblemente un grupo fenil- sustituido o no sustituido.

- 15 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un grupo aril-S(=O)<sub>p</sub>-; en el que dicho grupo aril-S(=O)<sub>p</sub>- es sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>. El número entero p iguala a 0, 1 ó 2. Preferiblemente, p = 0 o p = 2. Más preferiblemente, p = 0. El grupo aril- es preferiblemente un grupo fenil- sustituido o no sustituido.

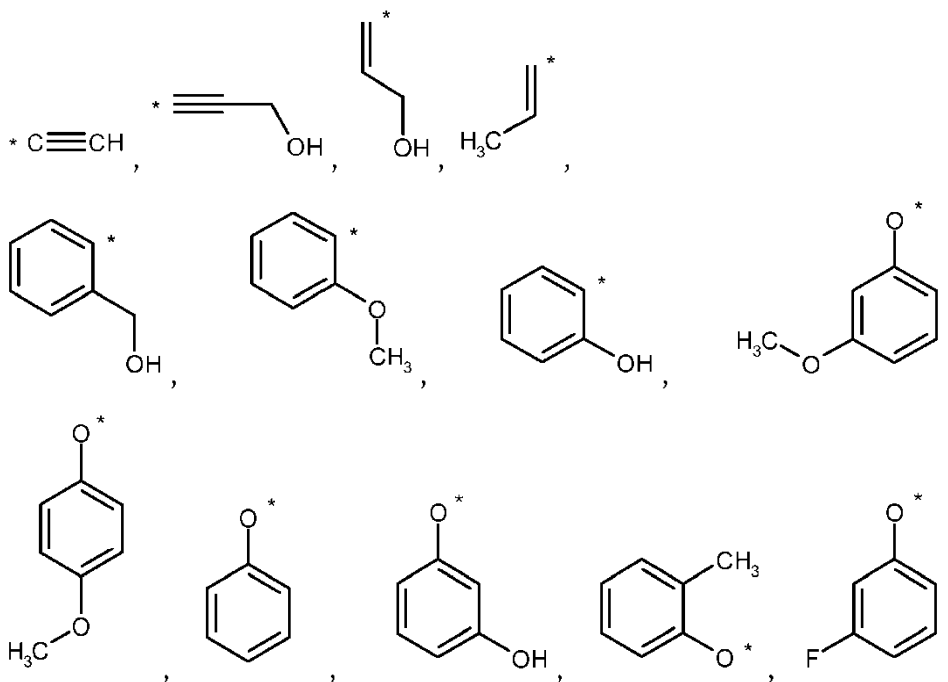
20 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-, heteroaril-, aril-X-; en el que dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-, aril-X- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> representa un grupo heteroaril- que es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos R<sup>7</sup>. El grupo heteroaril- preferiblemente es un grupo piridil- sustituido o no sustituido.

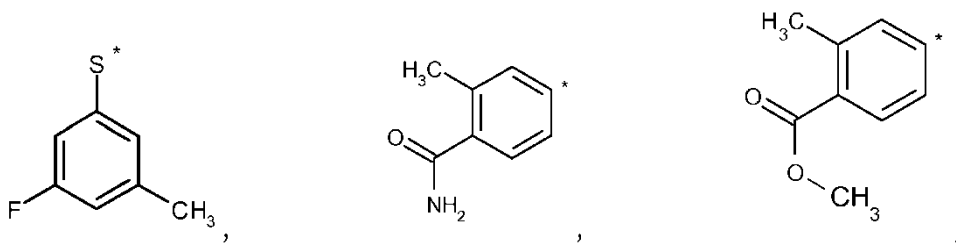
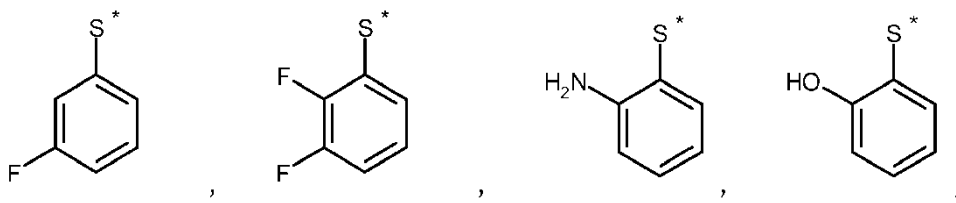
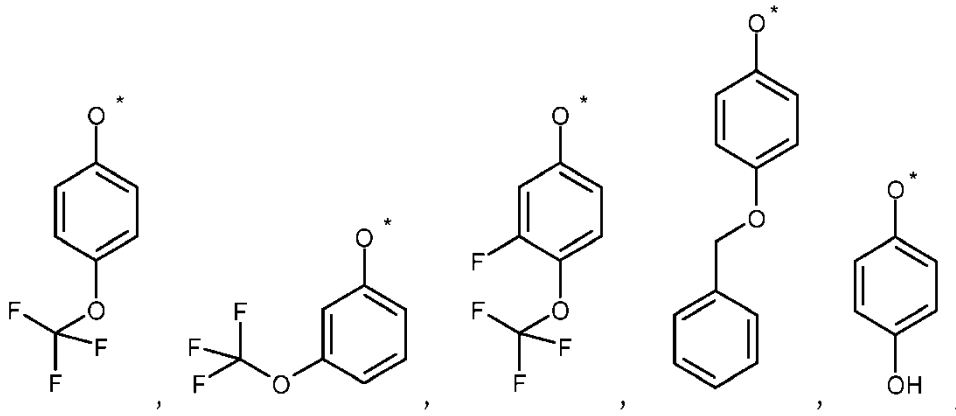
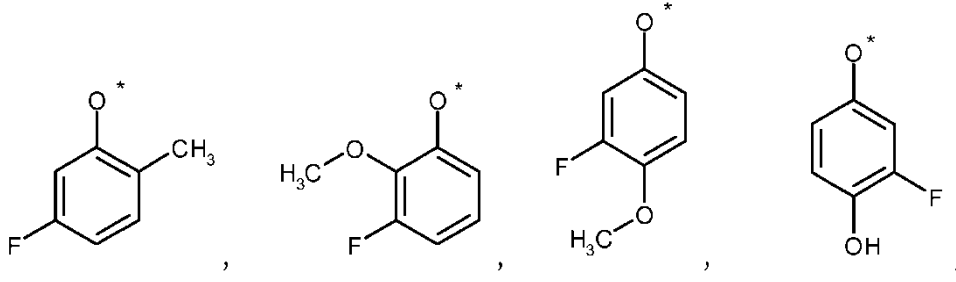
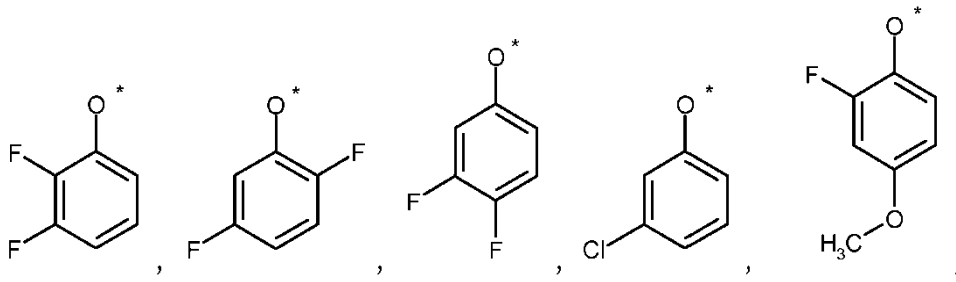
- 25 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>3</sup> se selecciona de:

H, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

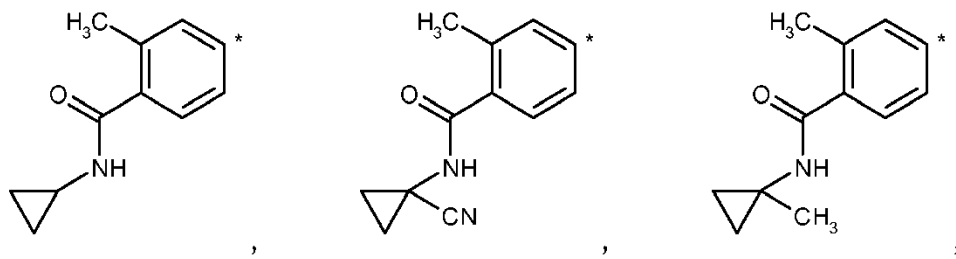
H<sub>3</sub>C-CH(OH)-, H<sub>2</sub>C=CH-,

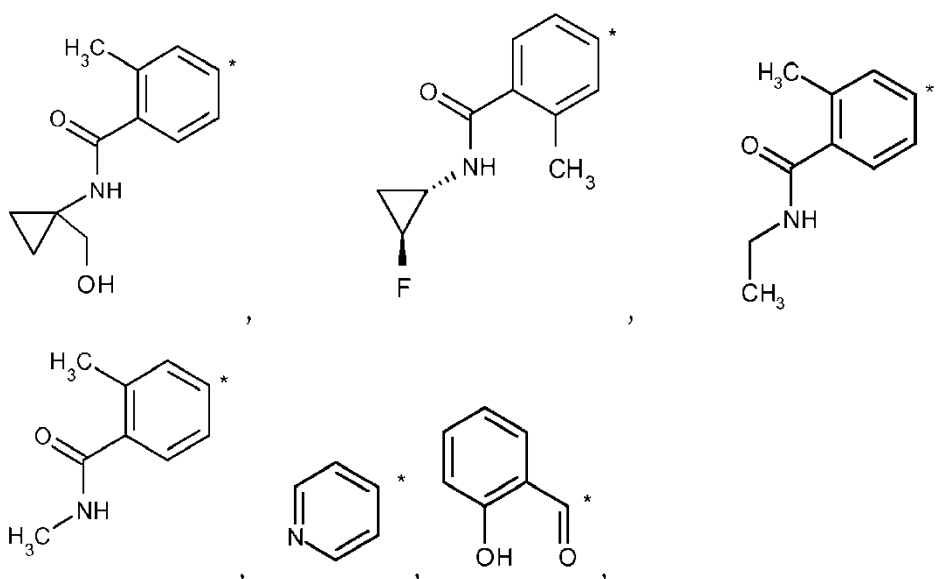


30



5





en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

5  $R^3$  representa un grupo piridil-, fenil-, fenil-O- o fenil-S-;

en el que el grupo fenil- es sustituido con un grupo metil- y un grupo  $-C(=O)N(H)R^{6a}$  o con un grupo HO-CH<sub>2</sub>-;

10 en el que el grupo fenil-O- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-; en el que el grupo fenil-S- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-.

En otra realización preferida de la presente invención

$R^{4a} = H$ ,  $R^{4b} = H$ ,  $R^{4c} = CH_3$  y  $R^{4d} = H$ .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

15  $R^5$  representa grupo  $-(CH_2)_n$ -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_n$ -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-CN, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril- o heteroaril-;

20 dicho grupo  $(CH_2)_n$ -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  $(CH_2)_n$ -alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-CN, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos  $R^8$ .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

25  $R^5$  representa un grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

en el que dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos  $R^8$ .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente,

30  $R^5$  se selecciona de:

H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CHF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>-CH(OH)-, HO-CH<sub>2</sub>-, HO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, HO-



En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>6a</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo metil- o un grupo ciclopropil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-; en el que dicho grupo ciclopropil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- es opcionalmente sustituido con un grupo -CN.

5 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, R<sup>8</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo -CN, -OH, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -C(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6c</sup>)C(=O)N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>OH.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que X es S.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es S(=O).

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es S(=O)<sub>2</sub>.

10 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es O.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es NR<sup>6</sup>. Preferiblemente, X es NH o N(CH<sub>3</sub>). Lo más preferiblemente, X es NH.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>. Preferiblemente, X es CH<sub>2</sub>.

15 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, X es C(=O).

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, Z representa un grupo -C(=O)N(H)R<sup>1</sup>.

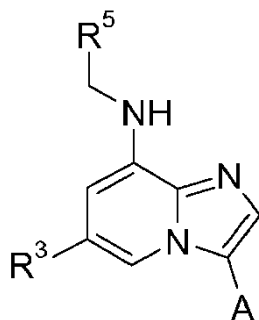
En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, n es 1.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de la fórmula I, anteriormente, m es 0 ó 1.

20 Se tiene que entender que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

Un ejemplo de una combinación se proporciona de ahora en adelante. Sin embargo, la invención no se limita a esta combinación.

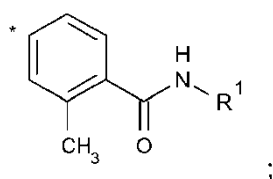
En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



25 I

en la que:

A representa



en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula ;

R<sup>1</sup> representa un grupo metil- o un grupo ciclopropil-;  
 en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

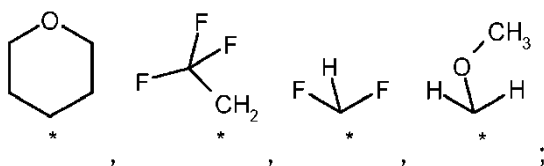
R<sup>3</sup> representa un grupo piridil-, fenil-, fenil-O- o fenil-S-;

5 en el que el grupo fenil- es sustituido con un grupo metil- y un grupo -C(=O)N(H)R<sup>6a</sup> o con un grupo HO-CH<sub>2</sub>-;

en el que el grupo fenil-O- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-;

en el que el grupo fenil-S- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-;

10 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de:



en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula

R<sup>6a</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo metil- o un grupo ciclopropil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

en el que dicho grupo ciclopropil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- es opcionalmente sustituido con un grupo -CN;

15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Se tiene que entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula general I, anteriores.

20 Aún más en particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general I que se describen en la Sección Experimental de este texto, más adelante.

25 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos dependiendo de la posición y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un único centro asimétrico y mezclas de diastereómeros en el caso de múltiples centros asimétricos. En algunos casos, también puede haber asimetría debido a rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los sustituyentes sobre un anillo también pueden estar en forma cis o trans. Se desea que todas esas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30 Los compuestos preferidos son aquéllos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros puros o parcialmente purificados, separados, o mezclas racémicas o diastereómeras de los compuestos de esta invención también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se pueden llevar a cabo por técnicas clásicas conocidas en la técnica.

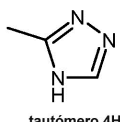
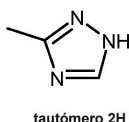
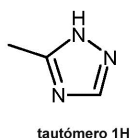
35 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por la formación de sales diastereómeras usando un ácido o una base ópticamente activos o la formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditluoiltartárico y camforsulfónico. Se pueden separar mezclas de diastereómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o los ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereómeras separadas. Un proceso diferente para separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Se fabrican columnas de HPLC quirales adecuadas por Diacel, *por ej.*, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables de manera rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. Los compuestos ópticamente  
 45 activos de esta invención se pueden obtener asimismo por síntesis quiral utilizando materiales de partida



ópticamente activos.

Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a la Sección E de Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1.976).

- 5 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como uno en que se reemplaza al menos un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normalmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos de: hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en que se incorpora uno o más isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Los isótopos tritados y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semi-vida in vivo aumentada o requerimientos reducidos de dosis y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar en general por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tales como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a partir de ahora usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.
- 20 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier relación. El aislamiento de un estereoisómero único, por ejemplo un único enantiómero o un único diastereómero, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir por cualquier estado adecuado del método de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.
- 25 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarílico por ejemplo puede existir como un tautómero 1 H o un tautómero 2H o incluso puede existir una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol por ejemplo como un tautómero 1 H, un tautómero 2H o un tautómero 4 H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1 H, 2H y 4H, es decir:



- 30 La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

- 35 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen por que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención es oxidado. La presente invención incluye todos esos posibles N-óxidos.

Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfos solos, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, son posibles por ej. un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos esos hidratos o solvatos.

- 45 En una realización de los aspectos ya mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones ya mencionadas, en la forma de o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz la cinasa Mps-1 y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento

celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas o enfermedades inflamatorias celulares inapropiadas que van acompañadas de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por cinasa Mps-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de la fórmula I, anteriores, sean valiosos como agentes terapéuticos.

De acuerdo con esto, en otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, anterior, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades asociadas a procesos celulares proliferativos descontrolados aumentados en un paciente con necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

El término "tratar" o "tratamiento" como se afirma por todo este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el tratamiento o el cuidado de un individuo para el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

El término "individuo" o "paciente" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno proliferativo celular o que pueden beneficiarse de otro modo de la administración de un compuesto de la invención, tal como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen de o son susceptibles de padecer un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en la presente memoria. El término "animales no humanos" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, por ejemplo, ratones y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

Los términos "trastorno proliferativo celular" o "trastorno asociado a procesos celulares proliferativos descontrolados aumentados" incluyen trastornos que implican la proliferación no deseada o descontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir muerte celular programada. Este método comprende administrar a un individuo con necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato, farmacéuticamente aceptable, del mismo, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en la que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la ruta de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más en particular en la que la enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describe en la presente memoria, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, ésteres hidrolizables in vivo y coprecipitados.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1,977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que soporte un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, camfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalindisulfónico, ácido camforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal convenientemente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantrioil. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de una serie de métodos conocidos. Alternativamente, se preparan sales de metal alcalino y alcalino-térreo de compuestos ácidos de la invención haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por una variedad de métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas o como cualquier mezcla de dicha sales, en cualquier proporción.

Como se usa en la presente memoria, el término "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o del animal para producir el ácido o alcohol precursor. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen por ejemplo alquilo, cicloalquilo y opcionalmente fenilalquilo sustituido, en particular ésteres bencilicos, ésteres alcoximetílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ej., metoximetílicos, ésteres alcanoiloximetílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ej., ésteres pivaloiloximetílicos, ftalídicos, ésteres cicloalcoxi -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> -carboniloxi- alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ej., ésteres 1-ciclohexilcarboniloxietílicos; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ej., ésteres 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico y ésteres alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloxietílicos, por ej., 1-metoxicarboniloxietílico y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y [alfa]-aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para proporcionar el grupo hidroxilo precursor. Ejemplos de [alfa]-aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para proporcionar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos esos ésteres.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en asociación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en el caso de que la asociación no produzca efectos secundarios inaceptables. Este tratamiento asociado incluye la administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula I y cada agente terapéutico adicional en su formulación de dosis farmacéutica separada propia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una composición de dosis oral única tal como un comprimido o cápsula o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosis separadas.

En el caso de que se usen formulaciones de dosis separadas, el compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar en esencialmente el mismo momento (por ejemplo, de manera concurrente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, de manera secuencial).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Preferiblemente, la asociación farmacéutica comprende:

- uno o más compuestos de fórmula general I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos y
- 10 - uno o más agentes seleccionados de: un taxano, tales como Docetaxel, Paclitaxel o Taxol; una epotilona, tales como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorrubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de ciproterona o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato y Rituximab.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de combinar al menos un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente con al menos un portador farmacéuticamente aceptable y llevar la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

20 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

El componente activo de fórmula I puede actuar de manera sistémica y/o de manera local. Para este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía óptica o como un implante o endoprótesis.

25 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden proporcionar de por sí o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90%) de ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

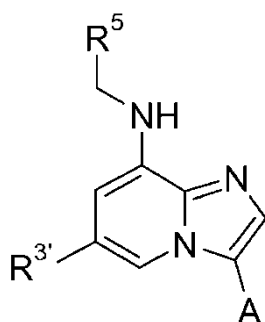
30 Sin tener en cuenta la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos para los expertos en la materia.

35 Los niveles reales de la dosis y el transcurso del tiempo de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar a fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración, particulares, sin que sea tóxico para el paciente.

Según otro aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas como se describe en la Sección Experimental en la presente memoria.

40 Según otro aspecto, la presente invención también se refiere a métodos para preparar un compuesto de fórmula general I, anterior.

Según una primera realización, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula general I, el método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general IV:

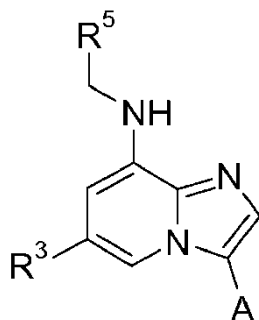
**IV**

en el que  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, anterior, y  $R^3$  es un átomo de halógeno, reaccione con un compuesto de fórmula general **IVa**:



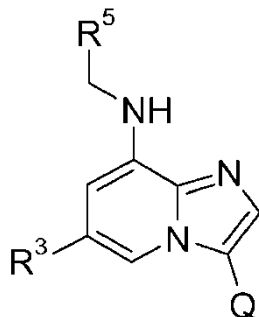
- 5 en el que  $R^3$  es como se define para la fórmula general I, anterior, e Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento, tal como un átomo de hidrógeno o un grupo ácido borónico, o un éster de un grupo ácido borónico, por ejemplo,

proporcionando de ese modo, con la desprotección opcional, un compuesto de fórmula general I:

**I**

- 10 en el que  $R^3$ ,  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, anterior.

Según una segunda realización, la presente invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula general I, anterior, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general II:

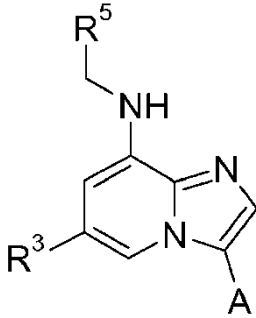
**II**

- 15 en el que  $R^3$  y  $R^5$  son como se define para la fórmula general I, anterior, y Q es un átomo de halógeno reaccione con un compuesto de fórmula general IIa:

A-Y **Ila**

en la que A es como se define para la fórmula general I, anterior e Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento, tal como un grupo ácido borónico o un éster de un grupo ácido borónico, por ejemplo,

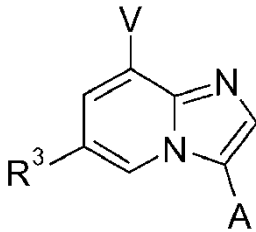
proporcionando de ese modo, con desprotección opcional, un compuesto de fórmula general I:



5 **I**

en el que R³, R⁵ y A son como se define para la fórmula general I, anterior.

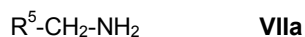
Según una tercera realización, la presente invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula general I, anterior, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general VII:



10 **VII**

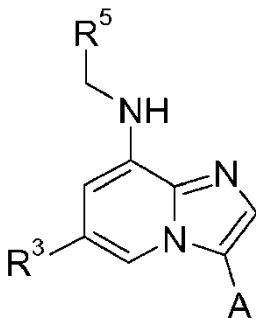
en el que R³ y A son como se define para la fórmula general I, anterior y V es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno,

reaccione con un compuesto de fórmula general VIIa:



15 en la que R⁵ es como se define para la fórmula general I, anterior,

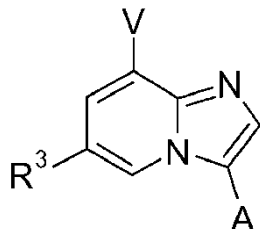
proporcionando de ese modo, con desprotección opcional, un compuesto de fórmula general I:



**I**

en el que  $R^3$ ,  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, anterior.

Según una cuarta realización, la presente invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula general I, anterior, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general VII:



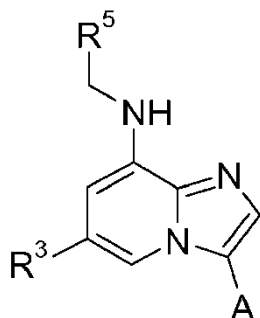
5 **VII**

en la que  $R^3$  y A son como se define para la fórmula general I, anterior y V es un grupo  $NH_2$  reaccione con un compuesto de fórmula general VIIIb:



en la que  $R^5$  es como se define para la fórmula general I, anterior,

10 proporcionando de ese modo, con desprotección opcional, un compuesto de fórmula general I:

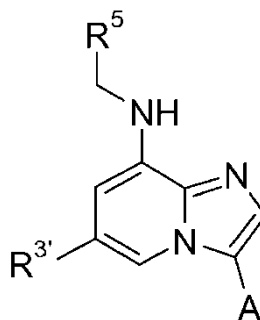


**I**

en la que  $R^3$ ,  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, anterior.

15 Según un aspecto más, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general I, en particular en los métodos descritos en la presente memoria.

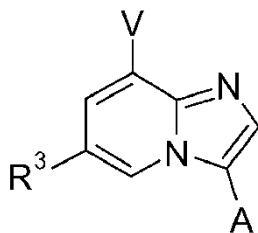
En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula general IV:



**IV**

en la que R<sup>5</sup> y A son como se define para la fórmula general I, anterior y R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno.

La presente invención también cubre compuestos de fórmula general VII:



VII

5 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se define para la fórmula general I, anterior y V es un grupo NH<sub>2</sub> o un átomo de halógeno.

### Sección experimental

Como se mencionó anteriormente, otro aspecto de la presente invención es un método que se puede usar para preparar los compuestos de acuerdo con la presente invención.

10 La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección Ejemplos. Las formas de pico RMN se indican como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres de los compuestos se generaron usando add-in del Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] o la herramienta ICS naming 12,01 de ACD labs. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
a	Ancho
c-	ciclo-
d	Doblete
dd	doblete de dobletes
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno



Abreviatura	Significado
EDC	N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
eq	Equivalente
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
m	multiplete
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MW o M	peso molecular
NIS	N-Yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se proporcionan en ppm.
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato-Metanaminio
HCl	ácido clorhídrico
MPLC	cromatografía líquida de realización media
MS	espectrometría de masas
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se proporcionan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigen ajustando la señal DMSO a 2,50 ppm que se usa a menos que se indique de otro modo.
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II)
P(oTol) <sub>3</sub>	tri-o-tolilfosfina
c	cuartete
rac-BINAP	racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención en minutos
s	singlete

Abreviatura	Significado
sept	septete
t	triplete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de alta resolución

Otras abreviaturas pueden tener los significados habituales de por sí para el experto. Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud, se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención de ningún modo.

- 5 Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran las rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general I de la invención y no están destinados a ser limitantes. Es evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los Esquemas se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas no está, por lo tanto, destinado a ser limitante. Además, se puede conseguir la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, A, R<sup>3</sup> o NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> antes de y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución, ciclización, condensación u otras reacciones conocidas para el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquéllas que introducen una funcionalidad que permite interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son conocidos para los expertos en la materia (véase, por ejemplo T. W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1,999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos sucesivos. Además, es posible que se puedan realizar dos o más etapas sucesivas sin que se realice tratamiento final entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción "en un solo recipiente", como es conocido para el experto en la materia.

Síntesis de compuestos de fórmula general I de la presente invención

- 20 Se pueden sintetizar compuestos de la fórmula general I como se representa en el Esquema, teniendo R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y A el significado como se proporciona para la fórmula general I, anterior, y representando R<sup>3</sup>, Q grupos salientes y V representa un grupo NH<sub>2</sub> opcionalmente protegido o un grupo saliente. Ejemplos para grupos salientes típicos incluyen pero no se limitan a átomos de halógeno como un átomo de cloro, bromo o yodo o grupos S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup> como un grupo metilsulfonil-, triflato- o nonaflato, siendo p 0, 1 ó 2.
- 25 El Esquema ejemplifica rutas que permiten variaciones para R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup>, Q, V y A durante la síntesis. Los restos funcionales en R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup>, Q, V y A se pueden convertir en cualquier fase adecuada de la síntesis.

Sin embargo, también se usaron otras rutas para la síntesis de los compuestos fijados como objetivo.

- 30 Los compuestos de la fórmula XI pueden estar comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Tschitschibabin; Jegorow, Zhurnal Russkago Fiziko-Khimicheskago Obshchestva, 1,928, 60, 689; Fray, M. Jonathan et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1,995, 38, 3,524 – 3,535 o Cai, Sui Xiong et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1,997, 40, 3,679 – 3,686).

- 35 Los compuestos de la fórmula X pueden estar comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Loiseau, Philippe R. et al. European Journal of Medicinal Chemistry, 1,987, 22, 457-462 o la patente internacional WO 200426867 A2, 2.004, 32-33).

Los compuestos de la fórmula IX pueden estar comercialmente disponibles o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Gudmundsson, Kristjan S.; Johns, Brian A., Organic Letters, 2,003, 5, 1,369 – 1,372 o la patente internacional WO 201070008 A1, 2,010, 68).

Se puede introducir un grupo saliente Q en compuestos de la fórmula general X, VI o III por procedimientos conocidos para los expertos en la materia para proporcionar compuestos de la fórmula general IX, V o II. Como ejemplo, se pueden introducir halógenos usando reactivos de halogenación como N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida, en un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona, por ejemplo, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

Los compuestos de fórmula general I, IV u VIII se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general II, V o IX vía una reacción de acoplamiento entre un reactivo de la fórmula Y-A, en la que A se definió anteriormente e Y representa un grupo funcional adecuado por el que el grupo A se puede transferir al átomo de carbono que soporta el grupo Q de los compuestos de la fórmula II, V o IX. Ejemplos de grupos funcionales adecuados para Y en A-Y incluyen ácidos borónicos A-B(OH)<sub>2</sub>, o ésteres de ácidos borónicos A-B(O- alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-)<sub>2</sub>. Dichas reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de paladio como, por ejemplo, acetato de Paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)-dicloropaladio (II) y aditivos opcionalmente adecuados tales como, por ejemplo, fosfinas como, por ejemplo, P(oTol)<sub>3</sub> o trifenilfosfina y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, 2-metilpropan-2-olato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato tribásico de potasio en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Ejemplos de dichas reacciones de acoplamiento se pueden encontrar en el libro de texto titulado "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Autor), Francois Diederich (Autor) Septiembre de 2.004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.

Los compuestos de fórmula general I, II, III o VII se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general IV, V, VI u VIII vía una reacción de acoplamiento usando un reactivo de la fórmula Y-R<sup>3</sup> en la que R<sup>3</sup> se definió anteriormente e Y representa un grupo funcional adecuado por el que el grupo R<sup>3</sup> se puede transferir al átomo de carbono que soporta R<sup>3</sup> de compuestos de la fórmula IV, V, VI u VIII. Ejemplos de grupos funcionales adecuados Y para el uso en reacciones de acoplamiento se proporcionaron anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula general I, IV u VIII a partir de compuestos de fórmula general II, V o IX. Las reacciones de acoplamiento incluyen reacciones de acoplamiento catalizadas por metales como reacciones de acoplamiento de Sonogashira con alquinos para introducción de alquino, reacciones de acoplamiento de Heck con alquenos para introducción de alqueno, reacciones de acoplamiento de Hartwig Buchwald con aminas para introducción de amina.

Y en Y-R<sup>3</sup> también puede representar un hidrógeno ácido que se puede retirar mediante bases adecuadas, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMSO o tetrahidrofurano a temperaturas que oscilan de ta al punto de ebullición. Los nucleófilos resultantes como, por ejemplo, aminas primarias o secundarias, alcóxidos, tiolatos o grupos que soportan anión de carbono se pueden usar para reemplazar R<sup>3</sup> en compuestos de fórmula general IV, V, VI u VIII para añadir aminas secundarias o terciarias, éteres, tioéteres o grupos unidos a átomo de carbono para proporcionar compuestos de fórmula general I, II, III o VII. Los compuestos de fórmula general I, II, III o VII que contienen aminas primarias o secundarias, éteres o tioéter también se pueden construir por reacciones de acoplamiento de tipo Ullmann en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de cobre como diacetato de cobre (II) en presencia de una base adecuada, como por ejemplo, carbonato de cesio partiendo de compuestos de la fórmula general IV, V, VI u VIII en que R<sup>3</sup> representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro. Opcionalmente, se pueden añadir ligandos adecuados como N,N-dimetilglicina o pirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo e hidrógeno.

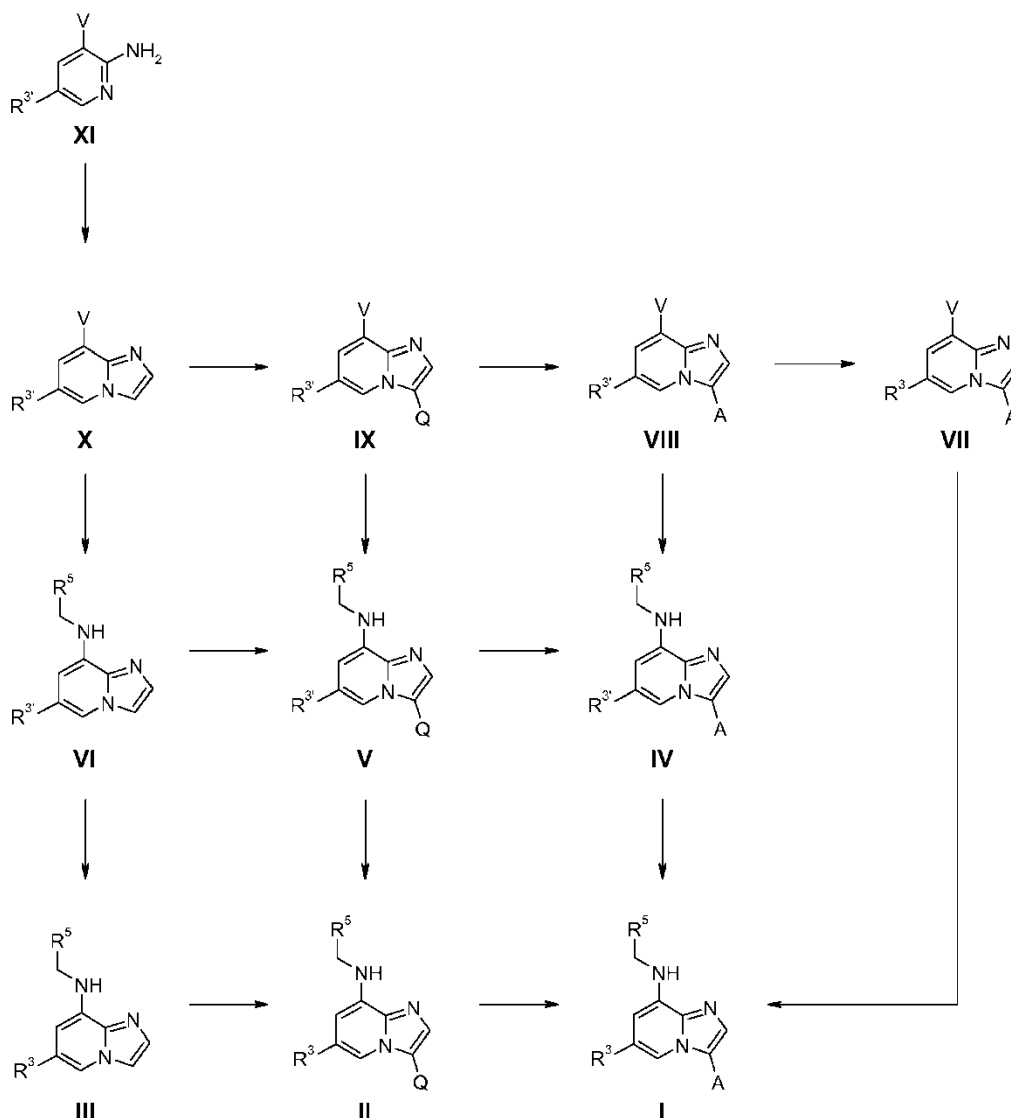
En el caso en que V represente un grupo saliente, la introducción de un grupo R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>- se puede conseguir por sustitución nucleófila de V en compuestos de la fórmula VII, VIII, IX o X, es decir por una reacción con aminas adecuadas R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo DIPEA en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente para proporcionar aminas de fórmula general I, IV, V o VI.

En el caso en que V represente un grupo saliente, también se puede conseguir la introducción de un grupo R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>- en una reacción de acoplamiento en la que se hace reaccionar V en compuestos de la fórmula VII, VIII, IX o X con aminas adecuadas R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> y BINAP por ejemplo, y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, terc-butolato de sodio en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona para proporcionar aminas de fórmula general I, IV, V o VI.

En el caso en que V represente un grupo NH<sub>2</sub> opcionalmente protegido la introducción de un grupo R<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>-, después de desprotección a un grupo NH<sub>2</sub>, se puede conseguir por una reacción de aminación reductora usando un aldehído de la fórmula O=CHR<sup>5</sup>, un agente reductor adecuado, por ejemplo tris(acetato-kappaO)(hidruro)borato de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas de reacción que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Opcionalmente se pueden modificar los restos en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X o XI. Por ejemplo, se pueden oxidar tioéteres usando reactivos de oxidación como ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, oxona o dimetildioxirano en disolventes inertes como diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la

relación estequiométrica de reactivo de oxidación a los compuestos ya mencionados se obtendrán sulfóxidos o sulfonas o mezclas de los mismos.



Además, los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe en la presente memoria, mediante cualquier método que sea conocido para el experto en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier método que sea conocido para el experto en la materia.

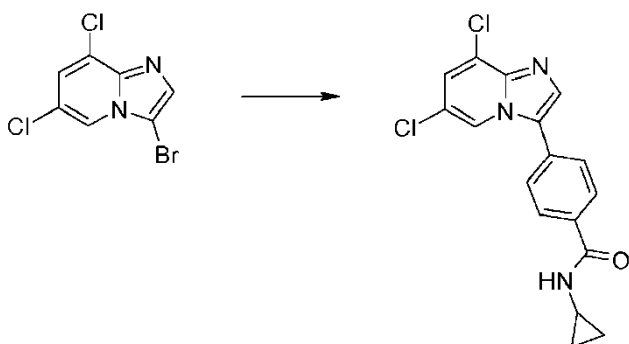
Los compuestos y compuestos intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es conocida para el experto en la materia y hay diversos métodos para purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden retirar por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cromatografía, en particular cromatografía súbita, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados, por ejemplo, de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH2 junto con un sistema cromatográfico adecuado tal como un Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo gradientes de hexano/EtOAc o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters provisto de un detector de haz de diodos y/o espectrómetro de masas - ionización por electropulverización on-line junto con una columna de fase inversa pre-empaquetada adecuada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Se realizó UPLC-MS analítica como sigue:

Método A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x50 mm; Temperatura : 60°C; Disolvente A: Agua + ácido fórmico al 0,1%; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 99 % A  $\rightarrow$  1 % A (1,6 min)  $\rightarrow$  1 % A (0,4 min) ; Caudal: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0  $\mu\text{l}$  (0,1 mg-1mg/ml de concentración de muestra); Detección: intervalo de barrido PDA 210-400 nm - Fijado y ESI (+), intervalo de barrido 170-800 m/z.

5

Ejemplo de compuesto intermedio 1-1: Preparación de 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina.



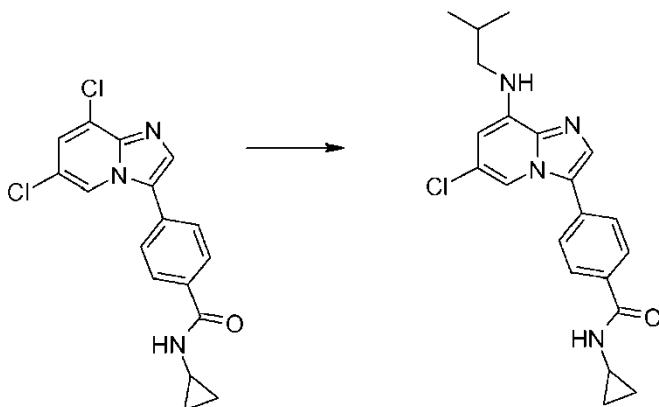
A una disolución agitada de 3-bromo-6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridina (Apollo) comercialmente disponible (1,00 g, 3,76 mmoles) en NMP (40 ml) se añadieron con posterioridad 2,31 g de ácido [4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico (11,28 mmoles, 3 eq), 614 mg de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,75 mmoles, 0,2 eq) y disolución acuosa de carbonato de potasio (1 M, 3 ml) en una porción a ta. Después de calentar durante 40 min a 130° C en un horno microondas, se añadió agua y se separó por filtración el precipitado, se lavó y se secó. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 481 mg (36,95 %) de N-ciclopropil-4-(6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,51 (1H), 8,00 - 7,91 (3H), 7,81 - 7,68 (4H), 2,85 (1H), 0,68 (1H), 0,57 (1H) ppm.

10

15

Ejemplo de compuesto intermedio 2-1:

Preparación de N-ciclopropil-4-(6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida.



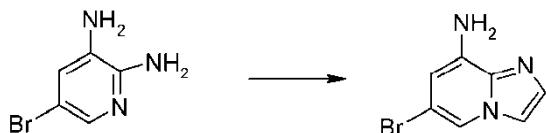
A una disolución agitada de N-ciclopropil-4-(6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida (320 mg, 0,92 mmoles) en NMP (30 ml) se añadieron con posterioridad 67,6 mg de 2-metilpropan-1-amina (0,92 mmoles, 1 eq), 169 mg de (1E, 4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona- paladio (3:2) (0,185 mmoles, 0,2 eq), 345,3 mg de 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (0,55 mmoles, 0,6 eq) y 222,1 mg de terc-butilato de sodio (2,31 mmoles, 2,5 eq) en una porción a ta. Después de calentar durante 40 min a 150° C en un horno microondas, se filtró la disolución, se evaporó y se trituró el residuo con agua. La purificación del residuo por HPLC preparativa proporcionó 70 mg (19,7 %) de 4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,88 (2H), 7,68 (1H), 7,60 (2H), 7,55 (1H), 6,28 (1H), 6,10 (1H), 5,41 (1H), 3,09 (2H), 2,95 (1H), 1,05 (6H), 0,91 (2H), 0,66 (2H)

20

25

Ejemplo de compuesto intermedio 3-1:

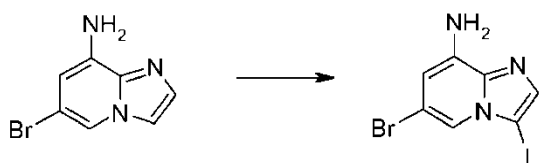
Preparación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina.



- 5 A una disolución agitada de 5-bromopiridina-2,3-diamina (278 g, 1,478 mmoles) en isopropanol (2,2 l) a ta se añadió cloroacetaldehído (255 g, 1,626 mmoles) en una porción. Después de agitar en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo durante la noche, se agitó la mezcla durante unos 60 min adicionales a ta. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido restante con isopropanol y se secó a vacío a 50 °C. La redisolución en metanol y evaporación proporcionó 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina como un sólido pardo (124 g, 40 %):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8,39 (2H), 8,12 (2H), 6,92 (1H) ppm.

Ejemplo de compuesto intermedio 4-1:

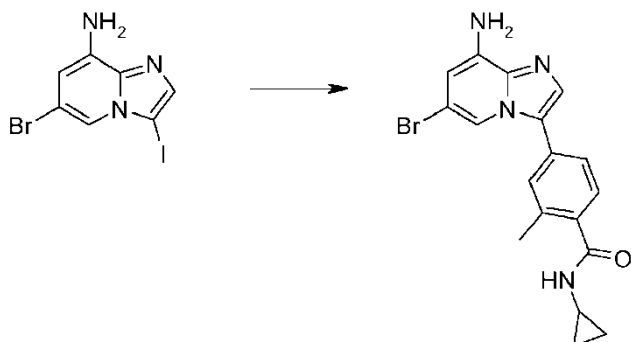
Preparación de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina.



- 15 A una suspensión agitada de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina (20,6 g, 97,15 mmoles) en THF 100 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de NIS (25,4 g, 112,87 mmoles, 1,16 eq) en 215 ml de THF. Después de agitar durante 2 h, se añadió sorbente insoluto (Biotage) (20 g) y se evaporó la mezcla a vacío. Se cargó el residuo en una columna por desorción súbita y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 25,6 g de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina (78,2 %).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 7,60 (1H), 7,54 (1 H, d), 6,38 (1H), 6,12 (2H) ppm. UPLC-MS: TA = 0,98 min; m/z (ES+) 339,0 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 338,0.

Ejemplo de compuesto intermedio 5-1:

Preparación de 4-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida.

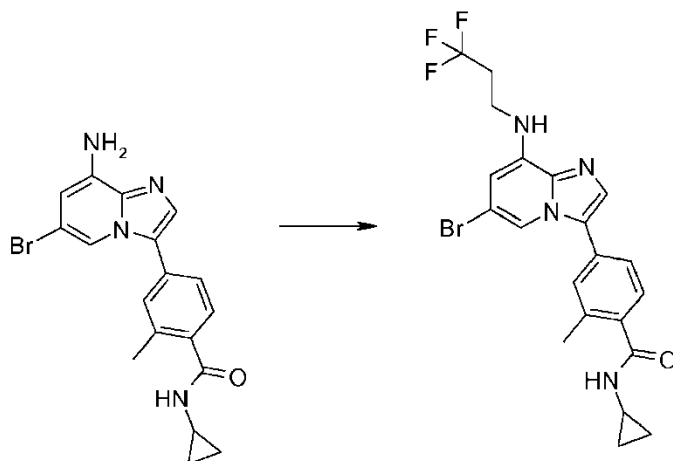


- 25 A una disolución agitada de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina (8,52 g, 22,69 mmoles) en THF (450 ml) se añadieron con posterioridad 7,176 g de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (23,82 mmoles, 1,05 eq), 3,706 g de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,54 mmoles, 0,2 eq) y disolución acuosa de carbonato de potasio (1 M, 68 ml) en una porción a ta. Después de agitación durante la noche a ta, se calentó la mezcla a 60 °C durante 24 h y después de adición de 1,434 g de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida se calentó a 80° C durante 48 h. Después de filtración por ALLOX y evaporación, se purificó el material bruto por cromatografía por desorción súbita para proporcionar 4,93 g (56 %) de 4-(8-amino-6-

bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8,31 (1H), 7,78 + 7,74 (1H), 7,59 (1 H), 7,45 + 7,44 (2H), 7,40 + 7,38 (1H), 6,41 + 6,37 (1H), 6,15 + 6,10 (2H), 2,81 (1H), 2,36 (3H), 0,66 (1H), 0,50 (1H) ppm. UPLC-MS: TR = 0,82 min; m/z (ES+) 386,3 [ $\text{MH}^+$ ]; requerida MW = 385,3.

Ejemplo de compuesto intermedio 6-1:

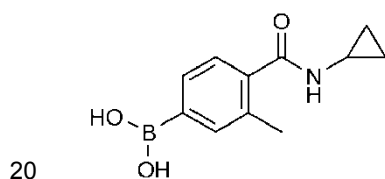
5 Preparación de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



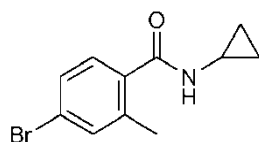
10 A una disolución agitada de 4-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (3 g, 5,87 mmoles) en dicloroetano (60 ml) a ta se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (4,58 g, 40,88 mmoles, 7 eq). Después de agitación durante 2 h, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (9,12 g, 40,88 mmoles, 7 eq) y ácido trifluoroacético (3,33 g, 29,2 mmoles, 5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de adición de DCM (100 ml), se lavó la fase orgánica con agua y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía por desorción súbita proporcionó 2,51 g de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (66,9 %).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8,32 (1H), 7,81 (1 H), 7,60 (1 H), 7,46 + 7,44 (2H), 7,41 + 7,39 (1 H), 6,63 (1 H), 6,32 (1 H), 3,49 (2H), 2,81 (1H), 2,64 (2H), 2,36 + 2,35 (3H), 0,66 (1H), 0,50 (1H) ppm. UPLC-MS: TR = 1,22 min; m/z (ES+) 482,3 [ $\text{MH}^+$ ]; MW requerida= 481,3.

Ejemplo de compuesto intermedio 12:

Preparación de ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]borónico



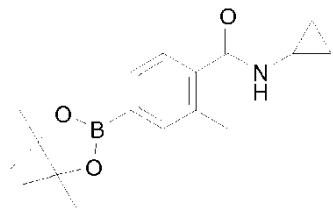
Etapa A: Preparación de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



25 A una disolución agitada de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (300 g, 1,4 moles) en DCM (8,4 l) a ta se añadió ciclopropanamina (79,64 g, 1,4 moles) y EDC (320,9 g, 1,67 moles) en una porción. Después de agitación durante la noche, se lavó la disolución con agua y se volvió a extraer la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se trituró el sólido restante con éter diisopropílico, se filtró, se lavó y se secó a vacío para proporcionar, 260 g (73,4 %) de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,96 (bs, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

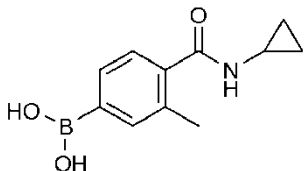
## Etapa B:

Preparación de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida.



- 5 A una disolución de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (260 g, 1,02 moles) en dioxano (2 l) a ta se añadió bis-(pinacolato)-diboro (390 g, 1,53 moles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (19,5 g, 40,9 mmoles), acetato de potasio (150,6 g, 1,53 moles) y tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (9,37 g, 10,2 mmoles) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 6 h. Después de enfriamiento a ta, se añadió agua (3 l) y acetato de etilo (5 l) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó.
- 10 La cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano) proporcionó 308 g (56,3 %) de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,63 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 5,94 (bs, 1 H), 2,87 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

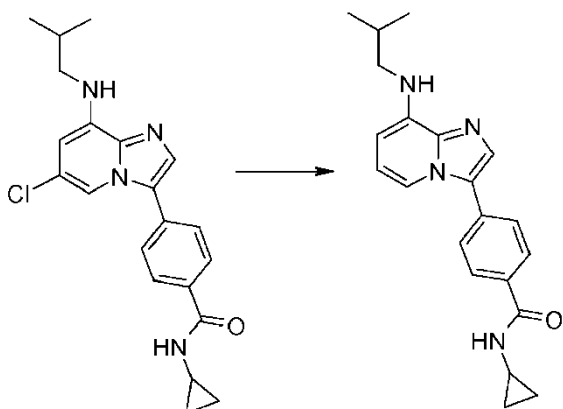
Etapa C: Preparación de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico.



- 15 A una disolución de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (20,2 g, 67,13 moles) en acetona (300 ml) a ta se añadió periodato de sodio (43,1 g, 201,40 moles) y acetato de amonio (134,26 moles, 134 ml de disolución acuosa 1 M) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se añadió más agua (120 ml) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h más. Después de adición de HCl 4 N (32 ml), se retiró la fase orgánica a vacío y se extrajo el resto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución sat., de cloruro de sodio, se filtró a través de filtro Whatman y se evaporó. Se volvió a disolver el residuo en tolueno y se evaporó (dos veces) para proporcionar 14,59 g (94,3 %) de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8,21 (1H), 8,04 (2H), 7,56 (2H), 7,17 (1H), 2,77 (1H), 2,25 (3H), 0,62 (2H), 0,47 (2H) ppm.
- 20

## Ejemplo 1-1:

Preparación de N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



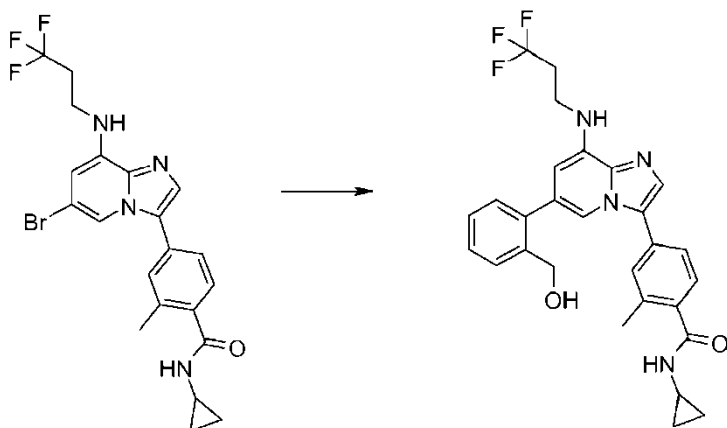
- 25 A una disolución de 4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida (50 mg, 0,13 mmoles) en etanol (15 ml) se añadieron con posterioridad 145 mg de TEA (1,43 mmoles) y 5 mg de Pd/C (10%) a ta y se agitó la mezcla con posterioridad a ta en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 2,5 h. Después de filtración, se evaporó la disolución y se purificó el residuo por HPLC preparativa para proporcionar 4,7 mg (10,3



(%) de N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8,46 (1H), 7,93 (2H), 7,80 (1H), 7,71 - 7,65 (3H), 6,76 (1H), 6,15 (1H), 5,99 (1H), 3,03 (2H), 2,84 (1H), 0,92 (6H), 0,67 (2H), 0,56 (2H).

Ejemplo 2-1:

- 5 Preparación de N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



- 10 Se combinaron 0,06 mmoles de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, 0,13 mmoles de ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico (18,9 mg, 2 eq), 0,012 mmoles de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (10,18 mg, 0,2 eq), 2 ml de NMP y 0,187 mmoles de carbonato de potasio (0,19 ml, 1 M en agua, 3 eq) en un vial sellado y calentado a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 40 min. Después de calentamiento adicional a 120 °C durante la noche en un bloque de calentamiento y enfriamiento a ta, se filtró la disolución y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar 17,3 mg (55 %) de N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (1 H), 7,60 - 7,50 (3H), 7,48 - 7,30 (6H), 6,27 (1 H), 6,02 (1 H), 5,84 (1 H), 4,64 (2H), 3,58 (2H), 3,40 (2H, tr), 2,90 (1 H), 2,56 (2H), 2,45 (3H), 0,88 (2H), 0,61 (2H) ppm; UPLC-MS: TR = 1,02 min; m/z ( $\text{ES}^+$ ) 509,6 [ $\text{MH}^+$ ]; MW requerida= 508,6.
- 15

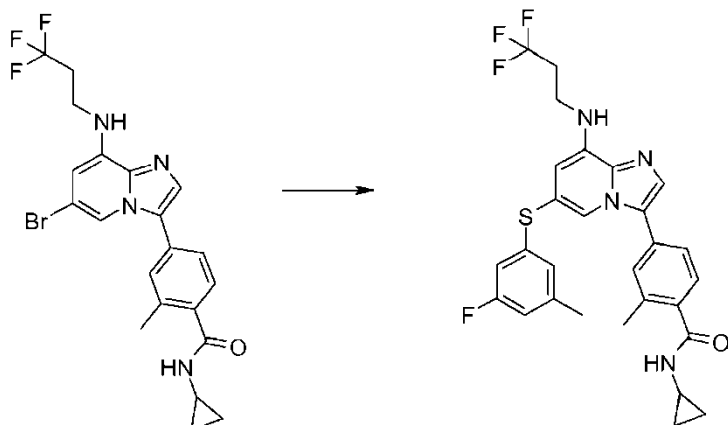
- Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon en analogía al procedimiento descrito anteriormente usando el ejemplo 6 de compuesto intermedio apropiado y el bloque de construcción de ácido borónico apropiado [los datos LC-MS tales como tiempo de retención (TR en min) o pico de masa observado se recogieron usando el método A LC-MS a menos que se indique explícitamente]:
- 20

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
2-2		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida	TR = 0,85 $M_{\text{encontrado}} = 480,5$ $M_{\text{calc}} = 479,5$  $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$ ): $\delta$ = 8,60 (2H), 8,34 (1H), 8,06 (1H), 7,71 (2H), 7,66 (1H), 7,59 - 7,53 (2H), 7,42 (1H), 6,54 (1H), 6,47 (1H), 3,60 (2H), 2,82 (1H), 2,71 (2H), 2,37 (3H), 0,66 (1H), 0,51 (1H) ppm

Ejemplo 3-1:

Preparación de N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

ii)-2-metilbenzamida.

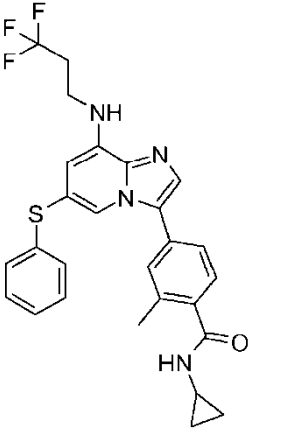
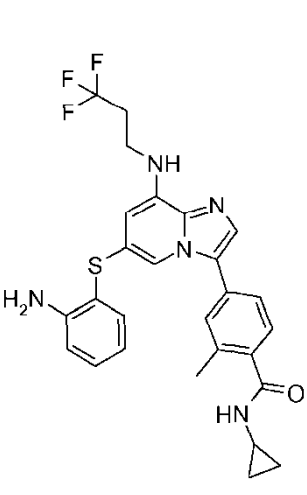
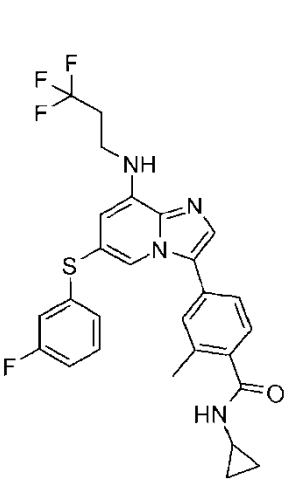


A una disolución de 85,5 mg (0,6 mmoles) de 3-fluoro-5-metilbencenotiol en 2,0 ml de DMSO se añadieron 24 mg (0,6 mmoles) de hidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 1 h a ta.

- 5 Se añadieron 48 mg (0,1 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida y se calentó la mezcla a 160 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar 20 mg (35 %) del compuesto del título. UPLC-MS: TR = 1,47 min; m/z (ES+) 543,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 542,6. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8,31 (1H), 7,87 (1H), 7,66 (1H), 7,49 - 7,45 (2H), 7,39 (1H), 6,93 (1H), 6,85 (2H), 6,54 (1H), 6,13 (1H), 3,44 (2H), 2,81 (1H), 2,55 (2H), 2,35 (3H), 2,21 (3H), 0,66 (2H), 0,55 (2H) ppm.

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente usando el derivado de tiol apropiado y el compuesto intermedio 6 de Br apropiado [los datos LC-MS tales como tiempo de retención (TR en min) o pico de masa observado se recogieron usando el método A de LC-MS a menos que se indique explícitamente]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
3-2		N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 1,40 M <sub>encontrado</sub> = 547,6 M <sub>calc</sub> = 546,6  <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,29 (1 H), 7,90 (1H), 7,66 (1H), 7,48 - 7,42 (2H), 7,39 (1H), 7,30 (1H), 7,12 (1H), 7,01 (1H), 6,56 (1H)6,16 (1H), 3,43 (2H), 2,81 (1H), 2,54 (2H), 2,35 (3H), 0,66 (2H), 0,49 (2H) ppm
3-3		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida	TR = 1,38 M <sub>encontrado</sub> = 511,6 M <sub>calc</sub> = 510,6  <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,32 (1 H), 7,75 (2H), 7,47 - 7,35 (3H), 7,31 (4H), 7,23 (1 H), 6,65 (1H), 6,23 (1H), 3,42 (2H), 2,80 (1 H), 2,55 (2H), 2,33 (3H),

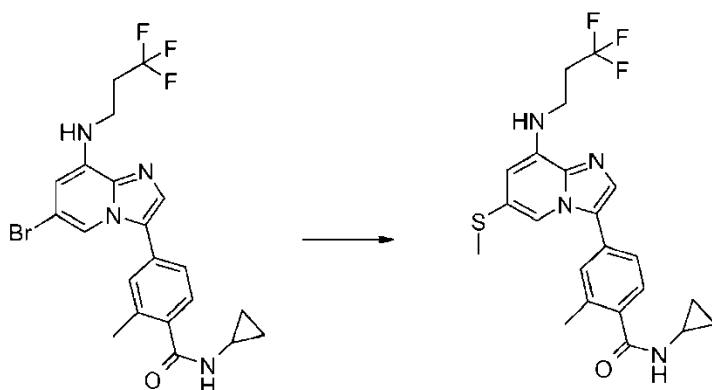
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			0,65 (2H), 0,49 (2H) ppm
3-4		4-{6-[(2-aminofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 1,18 M <sub>encontrado</sub> = 526,6 M <sub>calc</sub> = 525,6  <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,29 (1H), 7,57 (1H), 7,42 (1H), 7,36 - 7,27 (3H), 7,12 (1H), 6,76 (1H), 6,53 (1H), 6,39 (1H), 6,06 (1H), 5,43 (2H), 5,40 (1H), 3,41 (2H), 2,81 (1H), 2,56 (2H), 2,30 (3H), 0,66 (2H), 0,50 (2H) ppm
3-5		N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 1,40 M <sub>encontrado</sub> = 529,6 M <sub>calc</sub> = 528,6  <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,30 (1H), 7,89 (1H), 7,70 (1H), 7,50 - 7,44 (2H), 7,39 (1H), 7,32 (1H), 7,08 (2H), 7,01 (1H), 6,58 (1H), 6,19 (1H), 3,42 (2H), 2,80 (1H), 2,55 (2H), 2,34 (3H), 0,65 (2H), 0,49 (2H) ppm
3-6		N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 1,14 M <sub>ncontrado</sub> = 527,6 M <sub>alc</sub> = 526,6  <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,99 (1H), 7,67 (1H), 7,62 (1H), 7,41 - 7,35 (3H), 7,10 - 7,02

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
			(2H), 6,85 (1H), 6,72 (1H), 6,43 (1H), 6,12 (1H), 3,43 (2H), 2,80 (1H), 2,57 (2H), 2,33 (3H), 0,65 (2H), 0,49 (2H) ppm

Ejemplo 4-1:

Preparación de N-ciclopropil-2-metil-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

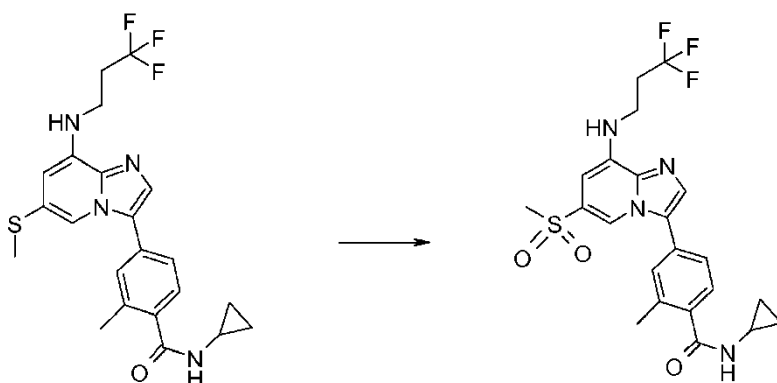
5



10 A una disolución de 170,0 mg (0,35 mmoles) de 4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida en 2,0 ml de DMSO se añadieron 124 mg (1,77 mmoles) de tiometilato de sodio y la mezcla se agitó durante 1 h a 70° C. Después de agitación a 100 °C durante 3 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se evaporó para proporcionar 158 mg del compuesto del título (100 %). UPLC-MS: TR = 1,08 min; m/z (ES+) 449,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 448,5.

Ejemplo 5-1:

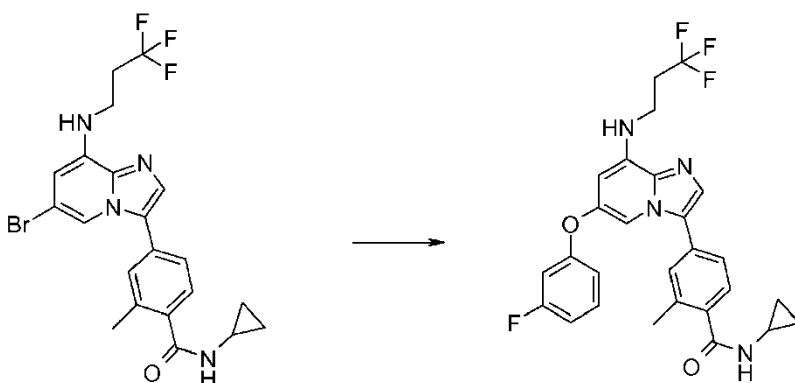
15 Preparación de N-ciclopropil-4-((3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil)-8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



5 A una disolución de 158 mg (0,35 mmoles) de N-ciclopropil-2-metil-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida en 20 ml de DMF se añadieron 651 mg (1,06 mmoles) de persulfato de potasio (oxona) y la mezcla se agitó durante la noche a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se evaporó para proporcionar 150 mg del compuesto del título (88 %). UPLC-MS: TR = 1,08 min; m/z (ES+) 481,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 480,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8,37 (1 H), 8,12 (1 H), 7,76 (1 H), 7,52 - 7,48 (2H), 7,45 (1 H), 6,82 (1 H), 6,50 (1 H), 3,56 (2H), 3,27 (3H), 2,81 (1H), 2,69 (2H), 2,37 (3H), 0,66 (2H), 0,51 (2H) ppm.

Ejemplo 6-1:

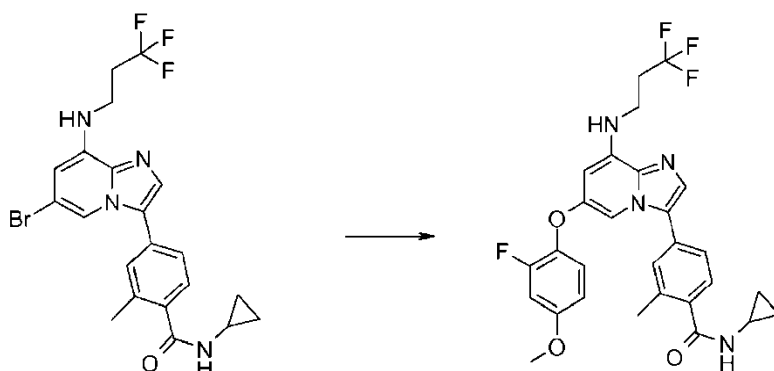
10 Preparación de N-ciclopropil-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzamida



15 Una mezcla que comprende 78 mg (162 μmoles) de 4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 6-1 de compuesto intermedio, 109 mg de 3-fluorofenol 634 mg de carbonato de cesio, 3,3 mg de N,N-dimetilglicina, 6,4 mg de cloruro de cobre (I) y 1,5 ml de 1,4-dioxano se calentó a 120°C usando irradiación de microondas durante 4 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 1,2 mg (1%) del compuesto del título : m/z (ES+) 513 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 512,2. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,49 (3H), 2,51 (2H), 2,92 (1H), 3,56 (2H), 5,50 (1 H), 5,88 (1 H), 5,99 (1 H), 6,75-6,83 (2H), 7,22-7,31 (2H), 7,35 (1 H), 7,37 (1 H), 7,43 (1 H), 7,55 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

Ejemplo 6-2:

25 Preparación de N-ciclopropil-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzamida

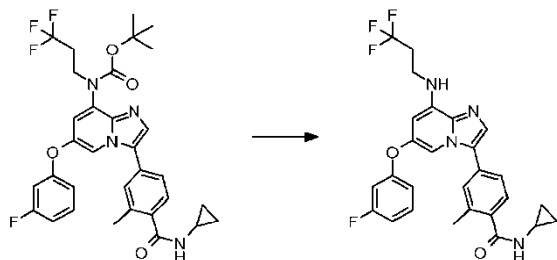


Una mezcla que comprende 50,5 mg (105  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 6-1 de compuesto intermedio, 74,6 mg de 2-fluoro-4-metoxifenol 171 mg de carbonato de cesio, 4,77 mg de (RS)- pirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo e hidrógeno, 4,2 mg de cloruro de cobre (I) y 1 ml de 1,4-dioxano se calentó a 120°C usando irradiación de microondas durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 7,0 mg (14%) del compuesto del título : m/z (ES+) 543 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 542,2.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,29 (3H), 2,62 (2H), 2,80 (1H), 3,47 (2H), 3,72 (3H), 6,12 (1H), 6,54 (1H), 6,73 (1H), 7,00 (1H), 7,20 (1H), 7,29-7,36 (3H), 7,43 (1H), 7,59 (1H), 8,28 (1H) ppm.

Ejemplo 7 (ruta alternativa como se describe por el Ejemplo 6-1)

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

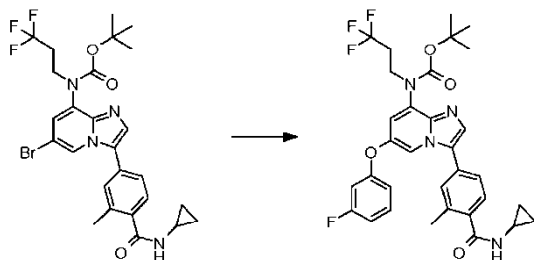


A una disolución de 31 mg (51  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7a en 0,5 ml de diclorometano se añadieron 58,5  $\mu$ l de ácido trifluoroacético y se calentó la mezcla a 50°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 19 mg (73%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 0,48 (2H), 0,64 (2H), 2,33 (3H), 2,61 (2H), 2,79 (1H), 3,45 (2H), 6,10 (1H), 6,58 (1H), 6,85-6,95 (3H), 7,29-7,48 (4H), 7,60-7,70 (2H), 8,28 (1H) ppm.

Ejemplo 7a

{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo.

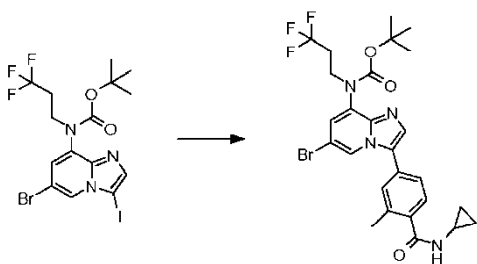


25

200 mg (344  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7b se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 32 mg (15%) del compuesto del título.

#### 5 Ejemplo 7b

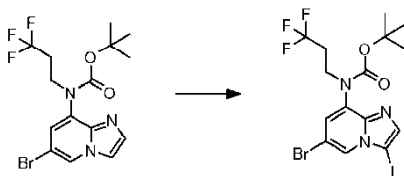
{6-Bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



10 Una mezcla que comprendía 2,62 g (4,91 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7c, 1,61 g de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico, que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 12, 100 mg de (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II), 6,1 ml de disolución acuosa de carbonato de cesio 2 M y 30 ml de tetrahidrofurano se agitó a 55°C durante 2 horas. Se añadieron 50 mg de (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) y se continuó con agitación durante 2 horas adicionales. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 2,15 g (75%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 7c

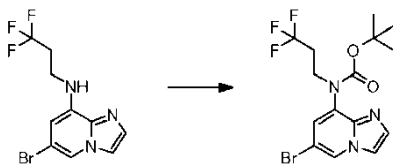
(6-Bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo.



20 A una disolución de 5,00 g (12,25 mmoles) de (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7d en 75 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron 71,25 g de *N*-yodosuccinimida y se agitó la mezcla a 23°C durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con disolución saturada de tiosulfato de sodio, agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 5,92 g (90%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 7d

(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo

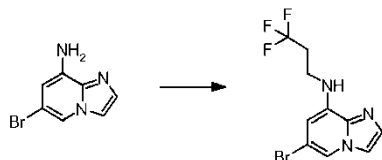


30 A una disolución de 16,24 g (52,71 mmoles) de 6-bromo-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7e en 62 ml de tetrahidrofurano se añadieron 25,31 g de dicarbonato de di-terc-butilo, 644 mg de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y la mezcla se agitó a 55°C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 20,9 g (97%) del compuesto del título.

35

## Ejemplo 7e

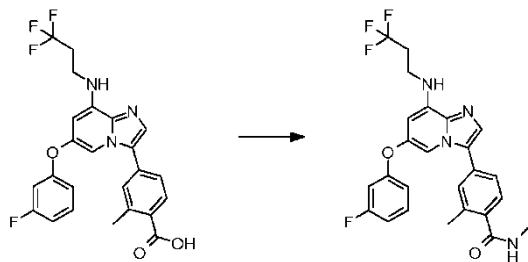
## 6-Bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



10 A una mezcla que comprende 21,7 g (102,3 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 3-1, 13,05 ml de 3,3,3-trifluoropropanal, 18,16 ml de ácido acético en 1,3 l de diclorometano se añadieron un total de 65,07 g de tris(acetato-kappaO)(hidruro)borato(1-) de sodio en porciones. Después de la mezcla se agitó a 23°C durante 3 horas se enfrió a 3°C y se añadieron cuidadosamente 300 ml de amoniaco acuoso 4 M. Se extrajo la mezcla con diclorometano, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 16,26 g (52%) del compuesto del título.

## Ejemplo 8

## 4-{6-(3-Fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

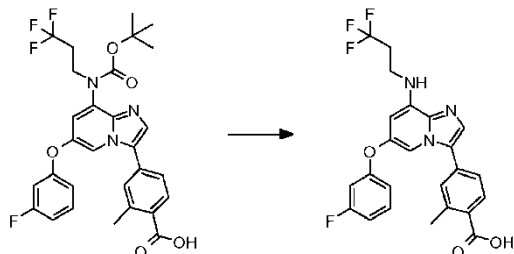


20 Una mezcla que comprende 18 mg (38 μmoles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a, 28,5 μl de disolución de metanamina en tetrahydrofurano (2 M), 21,7 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio, 7,0 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y 0,9 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 23°C durante la noche. Se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 16,1 mg (83%) de compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,41-2,68 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,55 (2H), 5,49 (1 H), 5,82 (1H), 5,99 (1H), 6,71 (1H), 6,75-6,83 (2H), 7,27 (1H), 7,35 (1H), 7,37 (1H), 7,46 (1 H), 7,56 (1 H), 7,61 (1 H) ppm.

## Ejemplo 8a

## 25 Ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



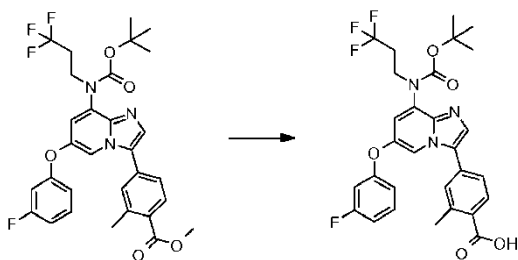
100 mg (205 μmoles) de ácido 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8b se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final 97 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 8b



Ácido  
metilbenzoico

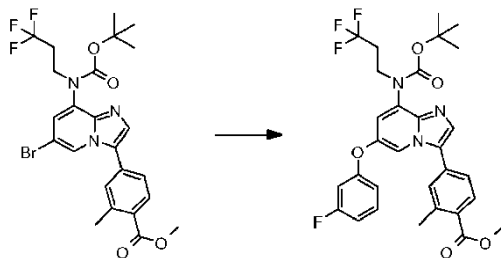
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-



- 5 A una disolución de 50 mg (85  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8c en 1,8 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de metanol se añadieron 1,28 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora. Se añadió agua, la mezcla se acidificó por adición de a ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano y metanol. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 107 mg (100%) del compuesto del título.

Ejemplo 8c

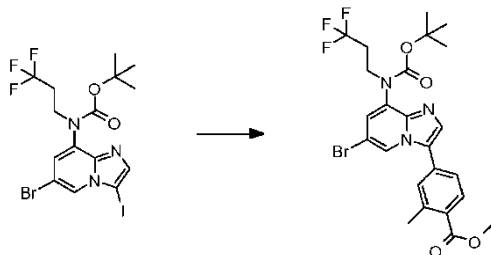
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 15 550 mg (988  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7a para proporcionar después de tratamiento final y purificación 287 mg (54%) del compuesto del título.

Ejemplo 8d

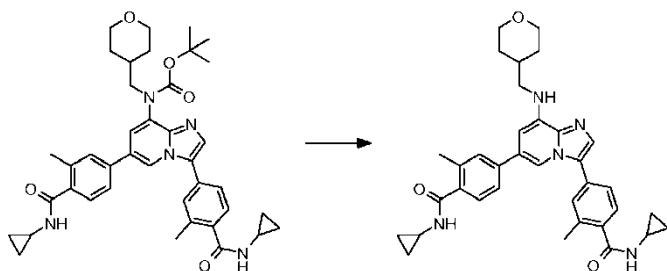
- 20 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 25 2,50 g (4,68 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,83 g (67%) del compuesto del título.

Ejemplo 9

4,4'-{8-[(Tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3,6-diil}bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida)



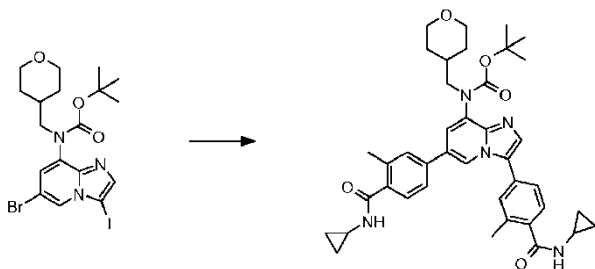
91 mg (134  $\mu$ moles) de {3,6-bis[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 9a se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 42,3 mg (52%) del compuesto del título.

5

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 0,45-0,54 (4H), 0,60-0,70 (4H), 1,17-1,32 (2H), 1,59-1,69 (2H), 1,95 (1H), 2,35 (3H), 2,36 (3H), 2,75-2,87 (2H), 3,18-3,27 (4H), 3,78-3,87 (2H), 6,22 (1 H), 6,39 (1 H), 7,31 (1 H), 7,39-7,55 (5H), 7,61 (1 H), 7,84 (1 H), 8,24 (1 H), 8,32 (1 H) ppm.

## Ejemplo 9a

10 {3,6-bis[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

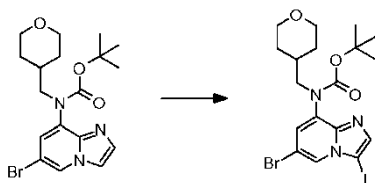


15 1,00 g (1,865 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 9b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b a 120°C para proporcionar después de tratamiento final y purificación 670 mg (53%) del compuesto del título.

15

## Ejemplo 9b

(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

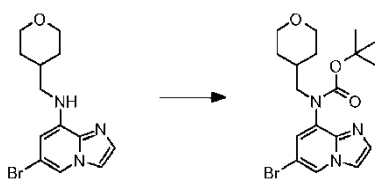


20 2,22 g (5,41 mmoles) de (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 9c se transformó en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7c para proporcionar después de tratamiento final y purificación 2,87 g (99%) del compuesto del título.

20

## Ejemplo 9c

(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

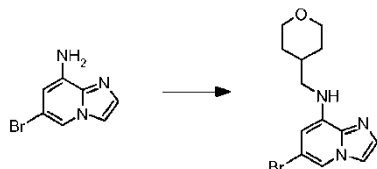


25

1,85 g (5,964 mmoles) de 6-bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 9d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7d para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,41 g (58%) del compuesto del título.

Ejemplo 9d

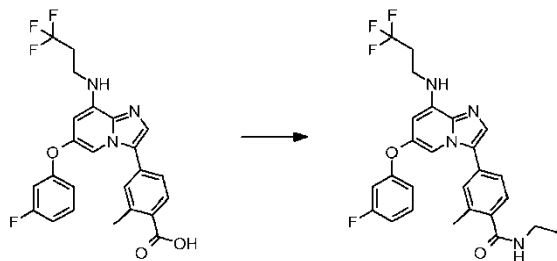
5 6-Bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



3,00 g (14,15 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 3-1 se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7e usando tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído para proporcionar después de tratamiento final y purificación 2,57 g (53%) del compuesto del título.

10 Ejemplo 10

N-etil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

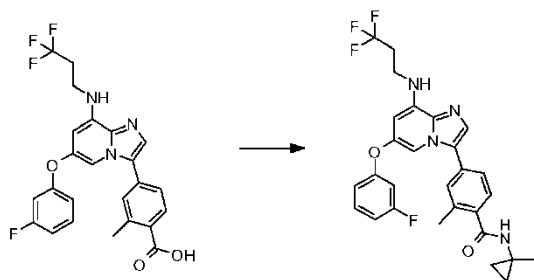


18 mg (38  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 15,3 mg (76%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,26 (3H), 2,46-2,58 (2H), 2,50 (3H), 3,50 (2H), 3,56 (2H), 5,48 (1H), 5,75 (1H), 5,99 (1H), 6,72 (1H), 6,76-6,82 (2H), 7,27 (1H), 7,36 (1H), 7,38 (1H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H) ppm.

Ejemplo 11

20 4-{6-(3-Fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



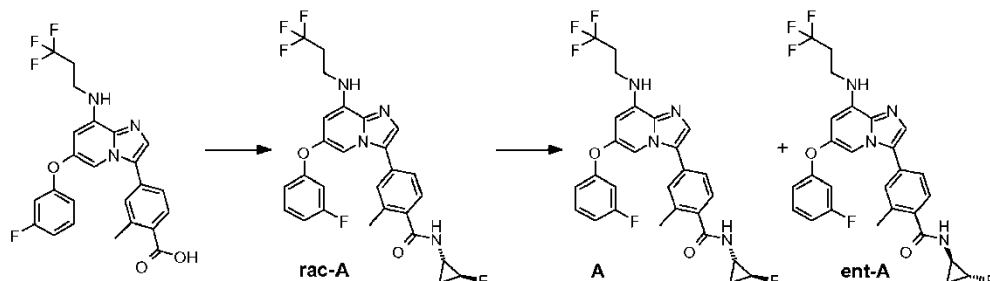
18 mg (38  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,7 mg (65%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,76 (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,48 (3H), 2,51 (2H), 3,56 (2H), 5,47 (1H), 5,99 (1H), 6,08 (1H), 6,69-6,82 (3H), 7,27 (1H), 7,34 (1H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,59 (1H) ppm.

Ejemplo 12

N-[rel-(1S, 2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida (rac-A), N-[(1R, 2R) o (1S, 2S)]-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida (ent-A o A) y N-[(1S, 2S) o (1R, 2R)]-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida (A o ent-A)

5



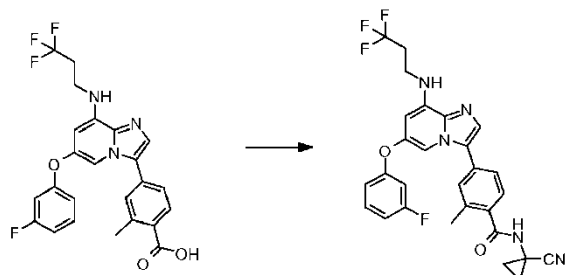
18 mg (38  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S, 2S)-2-fluorociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 14,1 mg (66%) del compuesto del título A racémico.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,02 (1 H), 1,27 (1 H), 2,46-2,58 (2H), 2,51 (3H), 3,06 (1 H), 3,56 (2H), 4,76 (1H), 5,48 (1H), 5,99 (1H), 6,03 (1H), 6,72 (1H), 6,75-6,83 (2H), 7,27 (1 H), 7,37 (1 H), 7,39 (1 H), 7,49 (1 H), 7,56 (1 H), 7,61 (1 H) ppm. 8,7 mg de rac-A (16  $\mu$ moles) se separaron por HPLC usando una columna quiral para proporcionar 2,2 mg (25%) ent-A o A y 2,1 mg (24%) A o ent-A.

15 Ejemplo 13

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



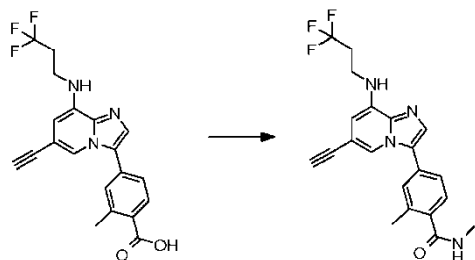
18 mg (38  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,5 mg (35%) del compuesto del título.

20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,38 (2H), 1,66 (2H), 2,43-2,63 (2H), 2,51 (3H), 3,55 (2H), 5,49 (1H), 6,00 (1H), 6,44 (1H), 6,71 (1H), 6,75-6,84 (2H), 7,27 (1H), 7,33-7,47 (3H), 7,55 (1 H), 7,60 (1 H).

Ejemplo 14

25 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



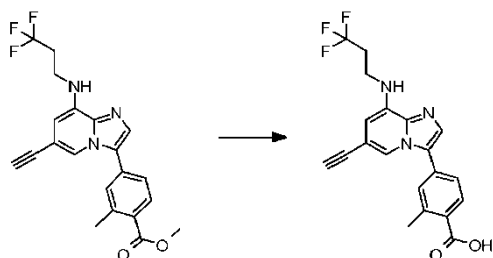
14 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se

preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,4 mg (86%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$  2,45-2,61 (2H), 2,54 (3H), 3,04 (4H), 3,61 (2H), 5,36 (1 H), 5,82 (1 H), 6,17 (1 H), 7,37 (1 H), 7,39 (1 H), 7,50 (1 H), 7,55 (1 H), 7,91 (1 H) ppm.

#### 5 Ejemplo 14a

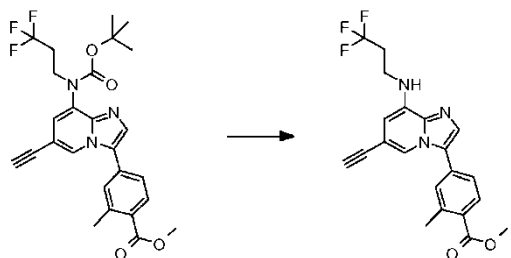
Ácido 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



- 10 93 mg (232  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 70,8 mg (79%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 14b

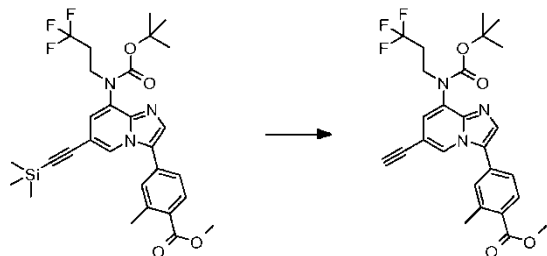
4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 15 122,9 mg (245  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 93 mg (85%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 14c

- 20 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

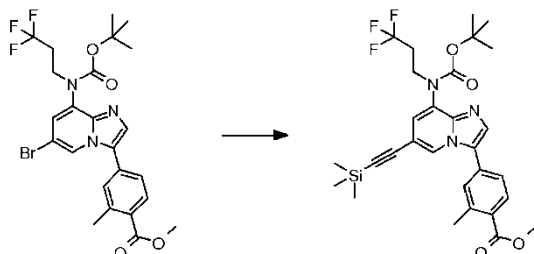


- 25 Una mezcla que comprende 169 mg (295  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14d, 295  $\mu\text{l}$  de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (1 M) y 1,4 ml de tetrahidrofurano se agitó a 23°C durante 20 minutos. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 122,9 mg (75%) del compuesto del título.

## Ejemplo 14d

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

5



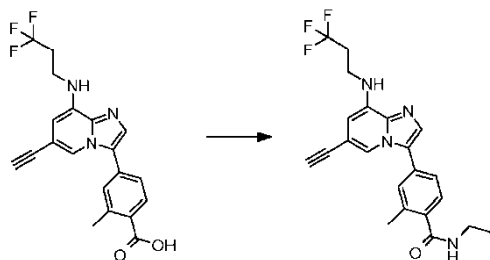
10

Una mezcla que comprende 50 mg (90  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d, 35,3 mg de etnil(trimetil)silano, 6,3 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 1,7 mg de yoduro de cobre (I), 0,82 ml de N-isopropilpropan-2-amina y 0,82 ml de dioxano se calentó a 80°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Se retiraron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 59,9 mg (99%) del compuesto del título.

## Ejemplo 15

N-etil-4-{6-etnil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

15



20

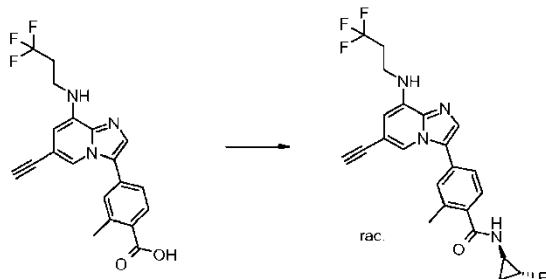
14 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etnil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,1 mg (81%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,28 (3H), 2,48-2,61 (2H), 2,54 (3H), 3,04 (1 H), 3,52 (2H), 3,61 (2H), 5,36 (1H), 5,78 (1H), 6,17 (1H), 7,38 (1H), 7,39 (1H), 7,50 (1H), 7,54 (1H), 7,91 (1 H) ppm.

## Ejemplo 16

4-{6-etnil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida

25



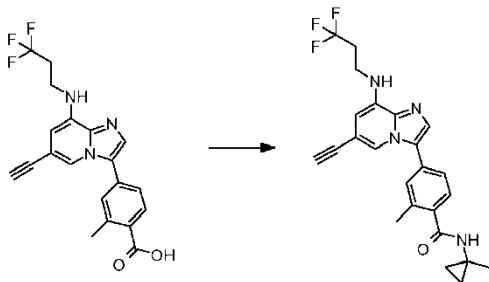
14 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etnil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S, 2S)-2-fluorociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,3 mg

(77%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,04$  (1 H), 1,29 (1 H), 2,49-2,60 (2H), 2,55 (3H), 3,05 (1 H), 3,08 (1H), 3,61 (2H), 4,78 (1H), 5,37 (1H), 6,04 (1H), 6,17 (1H), 7,38 (1H), 7,40 (1H), 7,51-7,58 (2H), 7,91 (1H) ppm.

Ejemplo 17

5 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



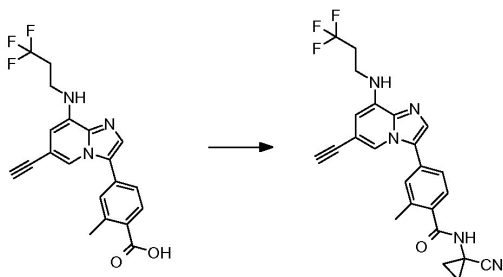
14 mg (36  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,1 mg (63%) del compuesto del título.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,77$  (2H), 0,89 (2H), 1,54 (3H), 2,45-2,60 (2H), 2,51 (3H), 3,04 (1H), 3,61 (2H), 5,36 (1 H), 6,10 (1H), 6,16 (1 H), 7,35 (1 H), 7,37 (1 H), 7,44 (1 H), 7,53 (1 H), 7,89 (1 H) ppm.

Ejemplo 18

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

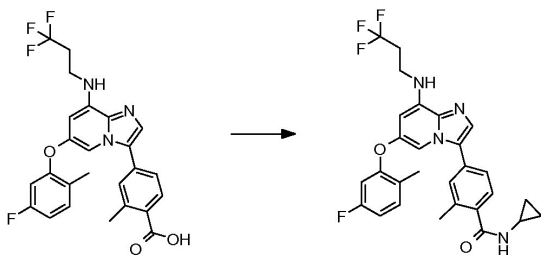


15 14 mg (36  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 14a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,8 mg (72%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,40$  (2H), 1,68 (2H), 2,48-2,61 (2H), 2,55 (3H), 3,05 (1 H), 3,61 (2H), 5,37 (1 H), 6,17 (1 H), 6,46 (1 H), 7,36-7,50 (3H), 7,54 (1 H), 7,89 (1 H) ppm.

Ejemplo 19

N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



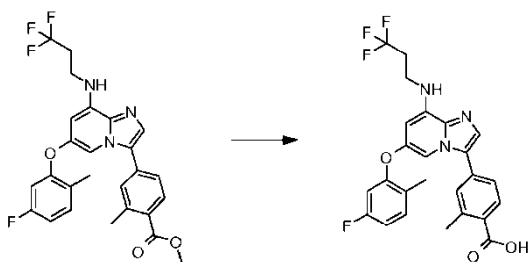
20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 20,1 mg (93%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,62$  (2H), 0,89 (2H), 2,27 (3H), 2,42-2,60 (2H), 2,48 (3H), 2,92 (1H), 3,57 (2H), 5,50 (1H), 5,92 (1H), 6,00 (1H), 6,57 (1H), 6,73 (1H), 7,17 (1H), 7,30-7,37 (2H), 7,41 (1H), 7,45 (1H), 7,53 (1H) ppm.

Ejemplo 19a

Ácido 4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

10

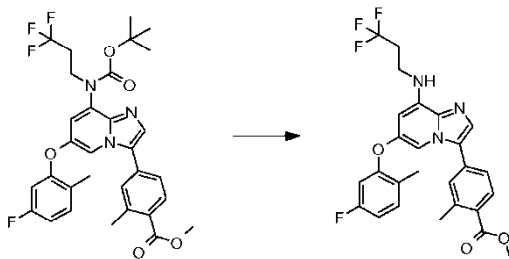


805 mg (1,61 mmoles) de 4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 736 mg (89%) del compuesto del título.

15

Ejemplo 19b

4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



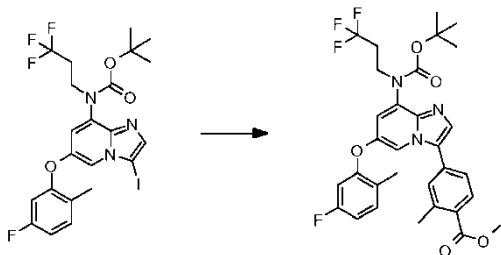
1,06 g (1,77 mmoles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 861 mg (97%) del compuesto del título.

20

Ejemplo 19c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

25

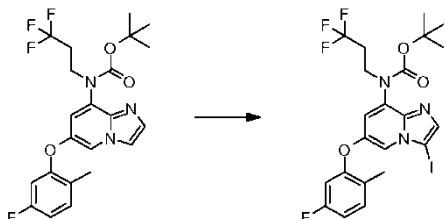




1,36 g (2,34 mmoles) de [6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,12 g (79%) del compuesto del título.

#### 5 Ejemplo 19d

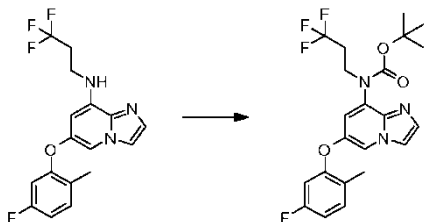
[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



10 1,10 g (2,43 mmoles) de [6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19e se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7c para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,37 g (97%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 19e

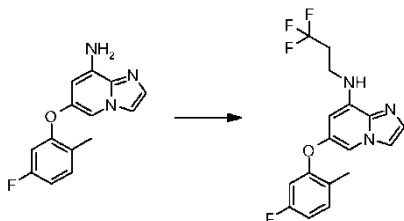
[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



15 1,06 g (3,00 mmoles) de 6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19f se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7d para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,17 g (82%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 19f

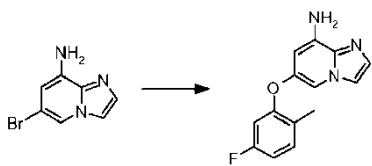
6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



20 1,06 g (4,11 mmoles) de 6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19g se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7e para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,06 g (73%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 19g

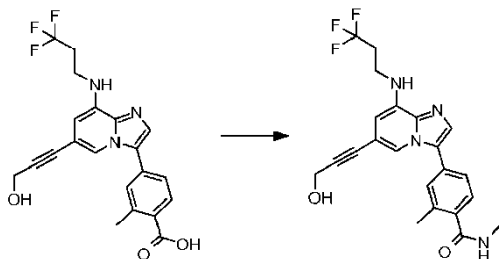
25 6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



3,00 g (14,15 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 3-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 5-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,10 g (30%) del compuesto del título.

#### 5 Ejemplo 20

4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

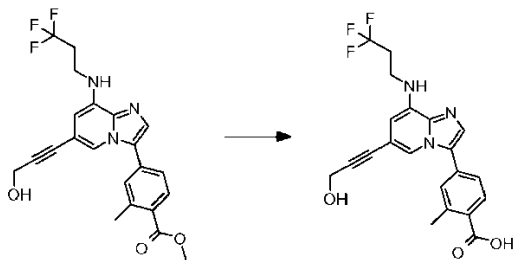


14 mg (34  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,3 mg (51%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 2,46 (3H), 2,59 (2H), 2,92 (3H), 3,58 (2H), 4,36 (2H), 6,26 (1H), 7,41-7,47 (2H), 7,49 (1H), 7,56 (1H), 7,89 (1H) ppm.

#### Ejemplo 20a

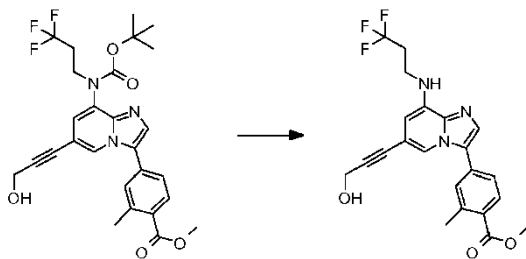
15 Ácido 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



83 mg (192  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 58,1 mg (72%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 20b

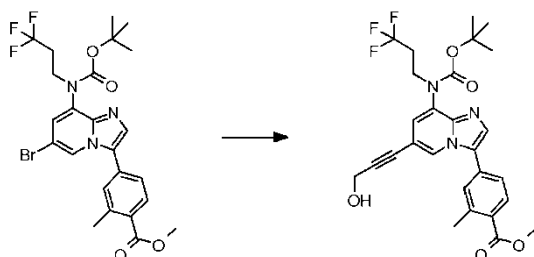
4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



146 mg (275  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 82,9 mg (63%) del compuesto del título.

5 Ejemplo 20c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

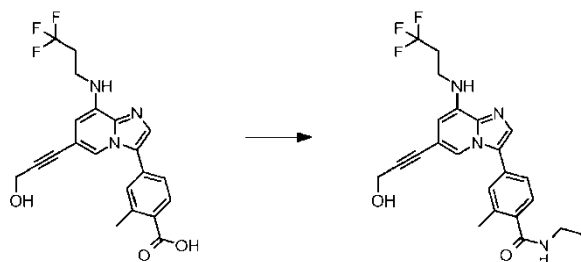


10 200 mg (359  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 14d usando prop-2-in-1-ol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 146,1 mg (76%) del compuesto del título.

Ejemplo 21

N-etil-4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

15

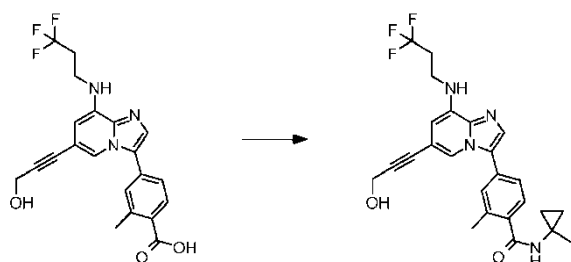


20 14 mg (34  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,2 mg (75%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,28 (3H), 2,36-2,60 (2H), 2,52 (3H), 3,52 (2H), 3,59 (2H), 4,49 (2H), 5,39 (1 H), 5,86 (1 H), 6,12 (1 H), 7,34 (1 H), 7,36 (1 H), 7,47 (1 H), 7,53 (1 H), 7,83 (1 H) ppm.

Ejemplo 22

25 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

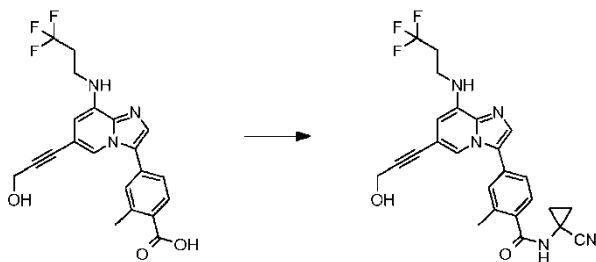


14 mg (34  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,6 mg (74%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,77 (2H), 0,89 (2H), 1,53 (3H), 2,34-2,60 (2H), 2,50 (3H), 3,59 (2H), 4,49 (2H), 5,30 (1H), 5,39 (1H), 6,12 (1H), 6,16 (1H), 7,31 (1H), 7,34 (1H), 7,41 (1 H), 7,52 (1 H), 7,81 (1 H) ppm.

## Ejemplo 23

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

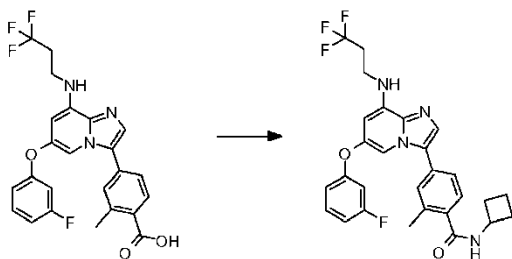


14 mg (34  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 20a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 4,0 mg (25%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,41 (2H), 1,68 (2H), 2,46-2,61 (2H), 2,49 (3H), 3,58 (2H), 4,48 (2H), 5,38 (1H), 6,10 (1H), 6,79 (1H), 7,25-7,45 (4H), 7,51 (1H), 7,76 (1H) ppm.

## Ejemplo 24

N-ciclobutil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

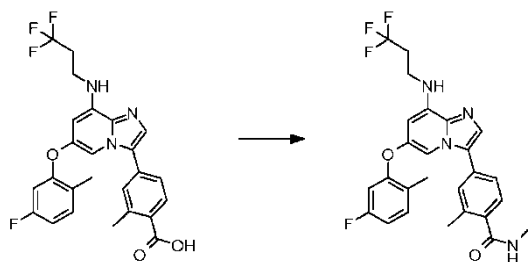


- 20 17 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando hidrocloreto de ciclobutanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 16,5 mg (83%) del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,78 (2H), 1,94 (2H), 2,38-2,59 (4H), 2,49 (3H), 3,52 (2H), 4,59 (1H), 5,50 (1H), 5,92 (1H), 5,99 (1H), 6,71 (1H), 6,76-6,84 (2H), 7,27 (1H), 7,35 (1 H), 7,37 (1 H), 7,46 (1 H), 7,56 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

## Ejemplo 25

4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



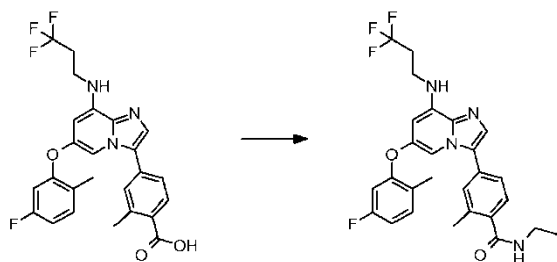
20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 16,0 mg (78%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,28 (3H), 2,40-2,61 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,57 (2H), 5,50 (1H), 5,80 (1H), 5,99 (1H), 6,58 (1H), 6,73 (1H), 7,17 (1H), 7,33 (1H), 7,35 (1H), 7,45 (1 H), 7,47 (1 H), 7,54 (1 H) ppm.

## Ejemplo 26

N-etil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

10



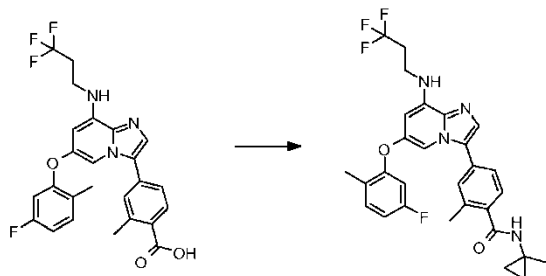
20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 18,8 mg (85%) del compuesto del título.

15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,28 (3H), 2,49 (3H), 2,50-2,59 (2H), 3,50 (2H), 3,57 (2H), 5,49 (1 H), 5,74 (1 H), 5,99 (1 H), 6,58 (1 H), 6,73 (1 H), 7,17 (1 H), 7,34 (1 H), 7,35 (1 H), 7,45 (1 H), 7,47 (1 H), 7,55 (1 H) ppm.

## Ejemplo 27

20 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



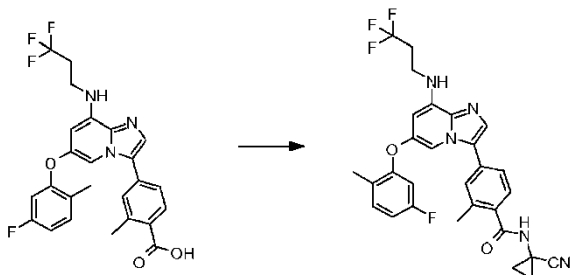
25 20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 18,6 mg (80%) del compuesto del título.

25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,76$  (2H),  $0,87$  (2H),  $1,52$  (3H),  $2,28$  (3H),  $2,43$ - $2,62$  (2H),  $2,46$  (3H),  $3,57$  (2H),  $5,48$  (1H),  $5,99$  (1H),  $6,06$  (1H),  $6,58$  (1H),  $6,74$  (1H),  $7,18$  (1H),  $7,32$  (1 H),  $7,33$  (1 H),  $7,39$  (1 H),  $7,45$  (1 H),  $7,54$  (1 H) ppm.

## Ejemplo 28

5 N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

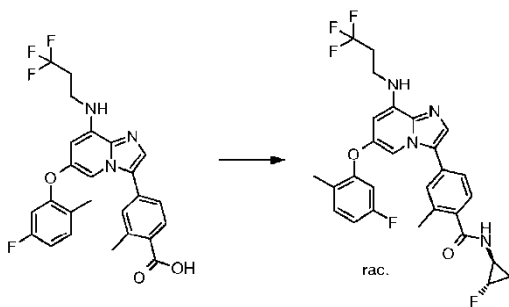


20 mg (41  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,3 mg (59%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,33$  (2H),  $1,57$  (2H),  $2,23$  (3H),  $2,42$  (3H),  $2,58$  (2H),  $3,57$  (2H),  $6,16$  (1H),  $6,69$  (1H),  $6,79$  (1H),  $7,24$  (1H),  $7,38$ - $7,45$  (4H),  $7,56$  (1H) ppm.

## Ejemplo 29

15 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

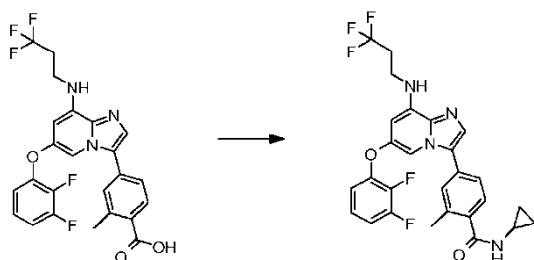


20 mg (41  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S, 2S)-2-fluorociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 19,0 mg (85%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,02$  (1 H),  $1,27$  (1 H),  $2,28$  (3H),  $2,42$ - $2,61$  (2H),  $2,50$  (3H),  $3,05$  (1H),  $3,57$  (2H),  $4,73$  (1H),  $5,52$  (1H),  $5,96$ - $6,08$  (2H),  $6,57$  (1H),  $6,73$  (1H),  $7,17$  (1 H),  $7,35$  (1 H),  $7,36$  (1 H),  $7,47$  (1 H),  $7,48$  (1 H),  $7,54$  (1 H) ppm.

## Ejemplo 30

N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

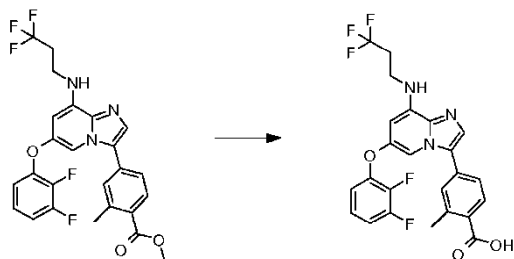


56 mg (114  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 44,2 mg (69%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,63 (2H), 0,90 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,48 (3H), 2,92 (1H), 3,57 (2H), 5,49 (1H), 5,89 (1H), 6,03 (1H), 6,77 (1H), 6,90-7,03 (2H), 7,33 (1H), 7,35 (1 H), 7,42 (1 H), 7,54 (2H) ppm.

#### Ejemplo 30a

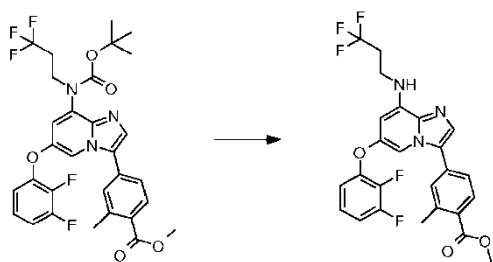
Ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



153 mg (303  $\mu$ moles) de 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 112,7 mg (76%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 30b

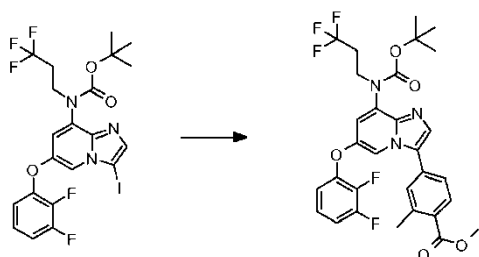
4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



191 mg (316  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 170 mg (96%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 30c

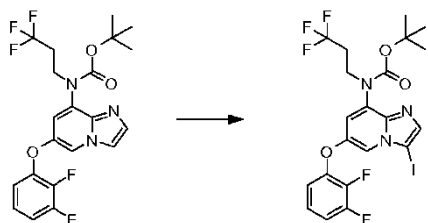
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 5 305 mg (523  $\mu$ moles) de [6-(2,3-difluorofenoxi)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 202 mg (61%) del compuesto del título.

## Ejemplo 30d

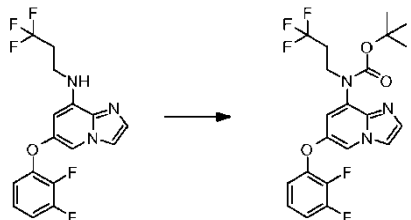
[6-(2,3-difluorofenoxi)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



- 10 288 mg (630  $\mu$ moles) de [6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30e se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7c para proporcionar después de tratamiento final y purificación 308 mg (84%) del compuesto del título.

## Ejemplo 30e

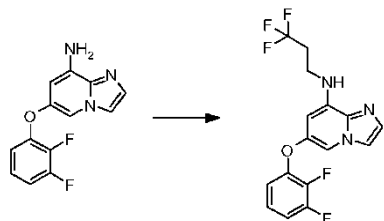
[6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



- 15 290 mg (812  $\mu$ moles) de 6-(2,3-difluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30f se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7d para proporcionar después de tratamiento final y purificación 291 mg (74%) del compuesto del título.

## Ejemplo 30f

- 20 6-(2,3-Difluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



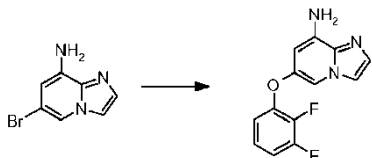
373 mg (1,43 mmoles) de 6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30g se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7e para proporcionar



después de tratamiento final 500 mg de un material bruto que contenía algo de producto de reducción incompleta. La mezcla de compuestos se disolvió en 20 ml de etanol, se añadieron 76 mg de paladio sobre carbón (10%) y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 294,8 mg (52%) del compuesto del título.

## 5 Ejemplo 30g

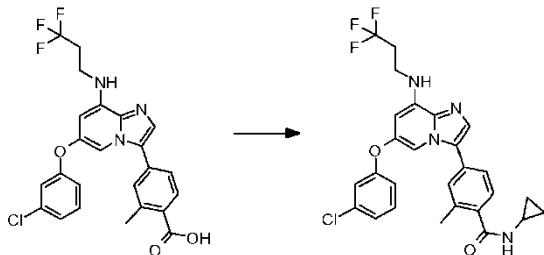
6-(2,3-Difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



5,00 g (23,6 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 3-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 373 mg (6%) del compuesto del título.

## Ejemplo 31

4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

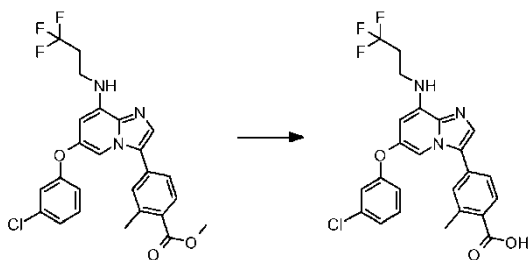


20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,7 mg (56%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,62 (2H), 0,99 (2H), 2,42-2,60 (2H), 2,49 (3H), 2,92 (1H), 3,56 (2H), 5,49 (1H), 5,90 (1H), 5,98 (1H), 6,90 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,24 (1H), 7,34 (1H), 7,37 (1H), 7,43 (1H), 7,55 (1H), 7,58 (1H) ppm.

## 20 Ejemplo 31 a

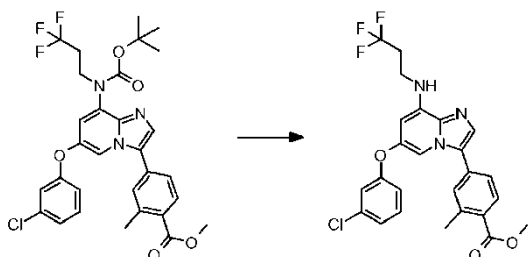
Ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



272 mg (540  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31 b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 260 mg (98%) del compuesto del título.

## Ejemplo 31 b

4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

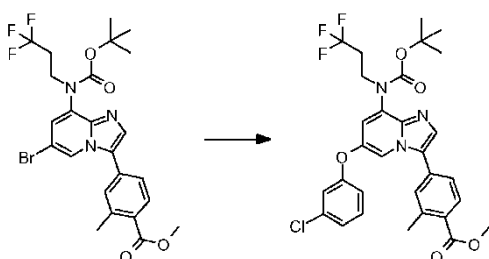


330 mg (546  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-clorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31 c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 277 mg (100%) del compuesto del título.

5

## Ejemplo 31 c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-clorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

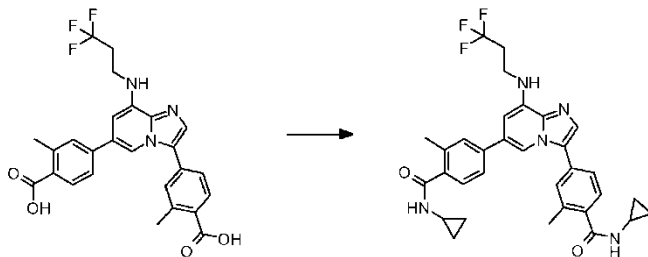


1,00 g (1,80 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-clorofenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 344 mg (30%) del compuesto del título.

10

## Ejemplo 32

4,4'-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida)

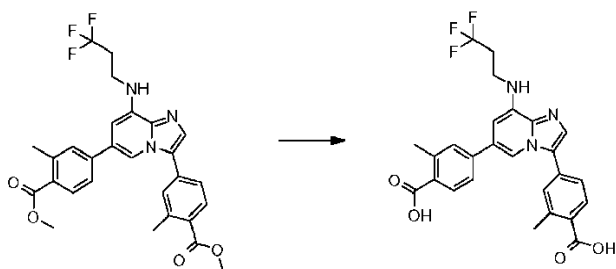


20 mg (40  $\mu$ moles) de ácido 4,4'-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis(2-metilbenzoico) que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,0 mg (25%) del compuesto del título.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 0,50 (4H), 0,66 (4H), 2,35 (3H), 2,37 (3H), 2,69 (2H), 2,81 (2H), 3,59 (2H), 6,36 (1H), 6,44 (1H), 7,32 (1H), 7,41 (1H), 7,46-7,55 (4H), 7,63 (1H), 7,90 (1H), 8,23 (1H), 8,31 (1H) ppm.

20

## Ejemplo 32a

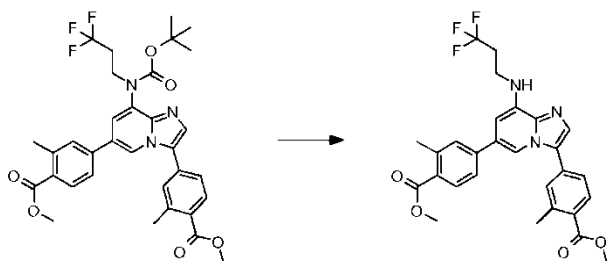
Ácido 4,4'-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis(2-metilbenzoico)



- 5 930 mg (1,77 mmoles) de 4,4'-[8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoato) de dimetilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 743 mg (80%) del compuesto del título.

## Ejemplo 32b

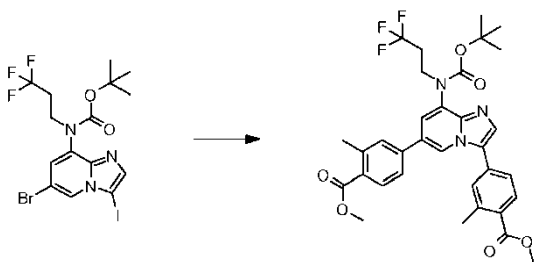
4,4'-[8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoato) de dimetilo



- 10 1,15 g (1,84 mmoles) de 4,4'-[8-((terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoato) de dimetilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 956 mg (94%) del compuesto del título.

## Ejemplo 32c

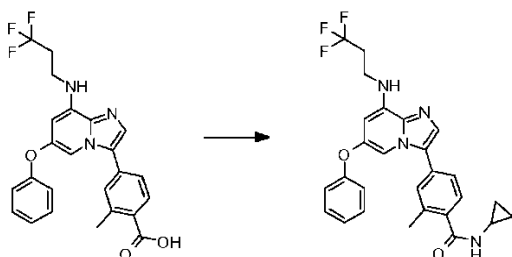
- 15 4,4'-[8-((terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoato) de dimetilo



- 20 1,31 g (2,45 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 7c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b a 120°C usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,16 g (72%) del compuesto del título.

## Ejemplo 33

N-ciclopropil-2-metil-4-[6-fenoxi-8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]benzamida



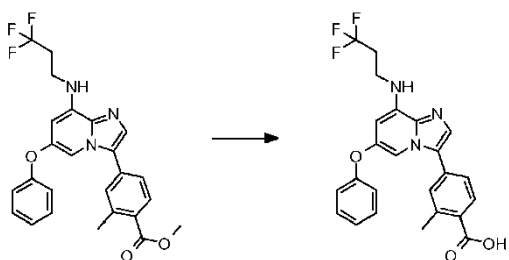
5 10,0 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,6 mg (49%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,40-2,60 (2H), 2,47 (3H), 2,92 (1 H), 3,54 (2H), 5,45 (1H), 5,92 (1H), 6,02 (1H), 7,01 (2H), 7,09 (1H), 7,28-7,44 (5H), 7,55 (2H), ppm.

Ejemplo 33a

Ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico

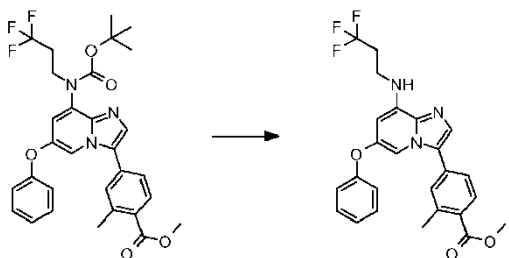
10



15 492 mg (1,05 mmoles) de 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 352 mg (70%) del compuesto del título.

Ejemplo 33b

2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo

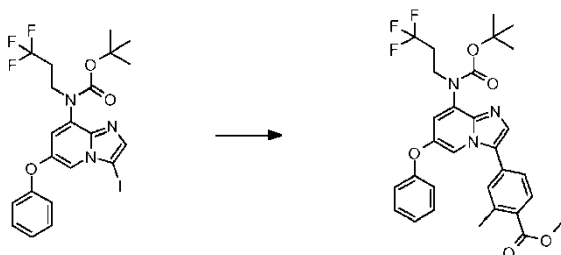


20 602 mg (1,06 mmoles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 492 mg (99%) del compuesto del título.

Ejemplo 33c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

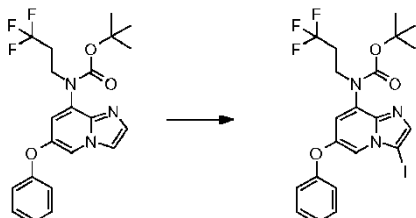
25



- 5 692 mg (1,26 mmoles) de (3-yodo-6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 606 mg (84%) del compuesto del título.

## Ejemplo 33d

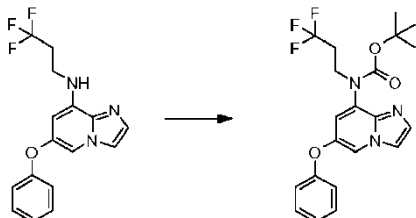
(3-yodo-6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



- 10 590 mg (1,40 mmoles) de (6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33e se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7c para proporcionar después de tratamiento final y purificación 696 mg (91%) del compuesto del título.

## Ejemplo 33e

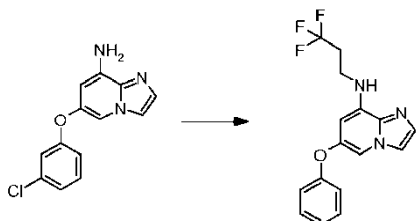
(6-fenoxiimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



- 15 535 mg (1,67 mmoles) de 6-fenoxi-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33f se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7d para proporcionar después de tratamiento final y purificación 590 mg (80%) del compuesto del título.

## Ejemplo 33f

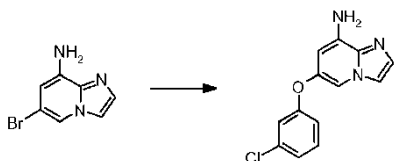
6-Fenoxi-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



- 20 850 mg (3,27 mmoles) de 6-(3-clorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33g se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 30f para proporcionar después de tratamiento final y purificación 638 mg (61 %) del compuesto del título.

## Ejemplo 33g

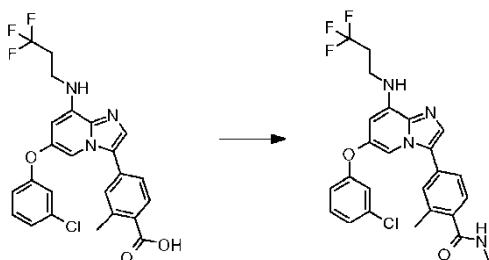
## 6-(3-clorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



- 5 3,00 g (14,15 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 3-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-clorofenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 854 mg (216%) del compuesto del título.

## Ejemplo 34

## 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

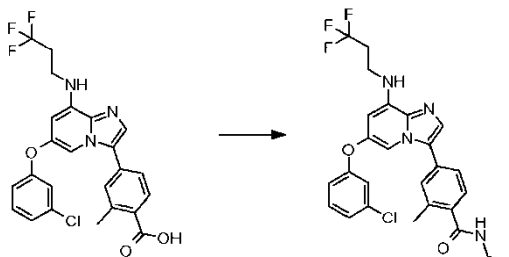


- 10 20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 14,3 mg (66%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,42-2,59 (2H), 2,50 (3H), 3,02 (3H), 3,56 (2H), 5,50 (1 H), 5,82 (1H), 5,98 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,06 (1H), 7,24 (1H), 7,36 (1H), 7,38 (1H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 7,59 (1H) ppm.

## 15 Ejemplo 35

## 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida

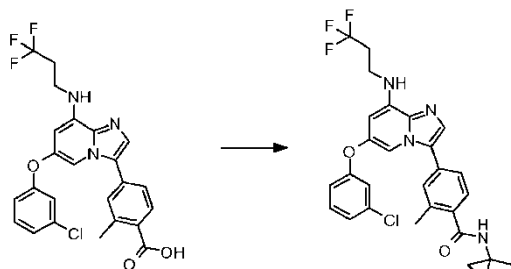


- 20 20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,4 mg (60%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,46-2,59 (2H), 2,50 (3H), 3,47-3,61 (4H), 5,51 (1H), 5,76 (1H), 5,98 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,38 (1 H), 7,46 (1 H), 7,56 (1 H), 7,59 (1 H) ppm.

## Ejemplo 36

- 25 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

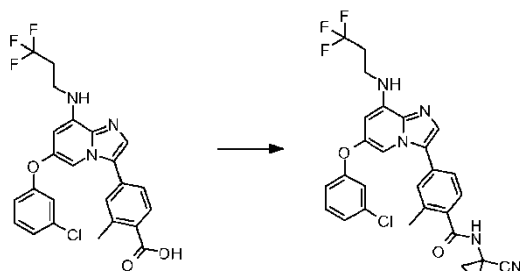


20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,3 mg (57%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,76 (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,45-2,58 (2H), 2,48 (3H), 3,56 (2H), 5,48 (1H), 5,98 (1H), 6,07 (1H), 6,90 (1H), 6,99 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1H), 7,34 (1H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,58 (1H) ppm.

#### Ejemplo 37

4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-cianociclopropil)-2-metilbenzamida

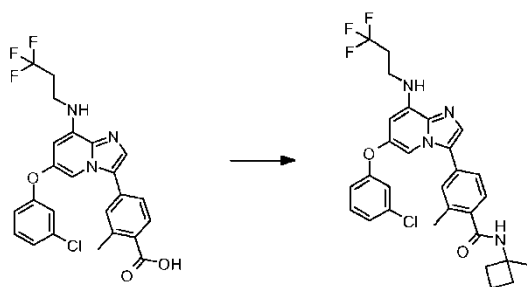


35 mg (71  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 20,4 mg (57%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,37 (2H), 1,66 (2H), 2,43-2,64 (2H), 2,51 (3H), 3,55 (2H), 5,49 (1H), 5,98 (1H), 6,48 (1H), 6,90 (1H), 6,99 (1H), 7,07 (1H), 7,25 (1H), 7,33-7,46 (3H), 7,55 (1H), 7,58 (1H) ppm.

#### Ejemplo 38

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclobutilo)benzamida

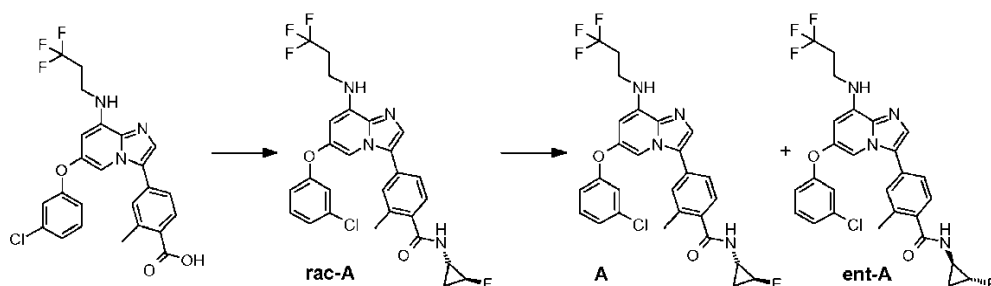


20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando 1-metilciclobutilamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,5 mg (52%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,60 (3H), 1,85-2,01 (2H), 2,09-2,18 (2H), 2,42 (2H), 2,47-2,58 (2H), 2,50 (3H), 3,56 (2H), 5,50 (1 H), 5,83 (1 H), 5,99 (1H), 6,72 (1H), 6,75-6,83 (2H), 7,27 (1 H), 7,35 (1 H), 7,36 (1 H), 7,46 (1 H), 7,56 (1 H), 7,61 (1 H) ppm.

## Ejemplo 39

4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida (*rac-A*), 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(1S,2S) o (1R,2R)]-2-fluorociclopropil}-2-metilbenzamida (*A* o *ent-A*) y 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(1R,2R) o (1S,2S)]-2-fluorociclopropil}-2-metilbenzamida (*ent-A* o *A*)

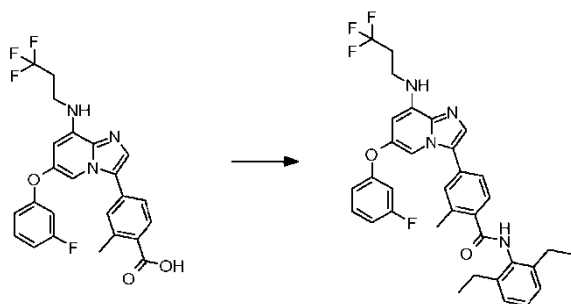


35 mg (71  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 31a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 22,9 mg (56%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,02 (1 H), 1,27 (1 H), 2,46-2,57 (2H), 2,52 (3H), 3,06 (1 H), 3,56 (2H), 4,77 (1H), 5,51 (1H), 5,97-6,04 (2H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1 h), 7,37 (1 H), 7,39 (1 H), 7,49 (1 H), 7,57 (1 H), 7,60 (1 H) ppm. 16,9 mg de *rac-A* (31  $\mu$ moles) se separaron por HPLC usando una columna quiral para proporcionar 7,2 mg (43%) *ent-A* o *A* y 7,7 mg (46%) *A* o *ent-A*.

## Ejemplo 40

N-(2,6-dietilfenil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



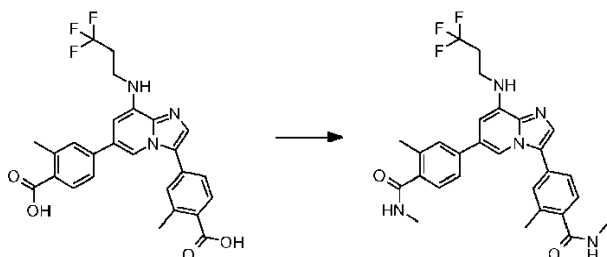
17 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando 2,6-dietilanilina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 15,0 mg (66%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (6H), 2,48 (2H), 2,62 (3H), 2,73 (4H), 3,53 (2H), 5,44 (1 H), 6,01 (1H), 6,71-6,84 (3H), 7,20 (2H), 7,24-7,32 (3H), 7,44 (1H), 7,46 (1H), 7,50 (1 H), 7,65 (1 H), 7,68 (1H) ppm.

## Ejemplo 41

4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(N,2-dimetilbenzamida)



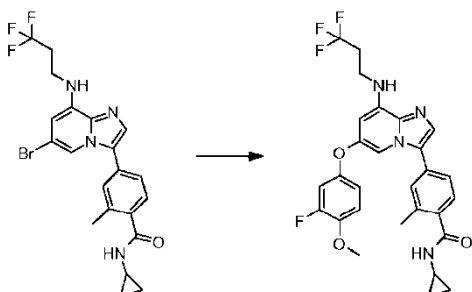


20 mg (40  $\mu$ moles) de ácido 4,4'-[8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoico) que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 4,9 mg (22%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 2,37 (3H), 2,39 (3H), 2,70 (2H), 2,74 (6H), 3,59 (2H), 6,36 (1H), 6,46 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1H), 7,48-7,56 (4H), 7,64 (1H), 7,92 (1H), 8,12 (1 H), 8,20 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 42

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

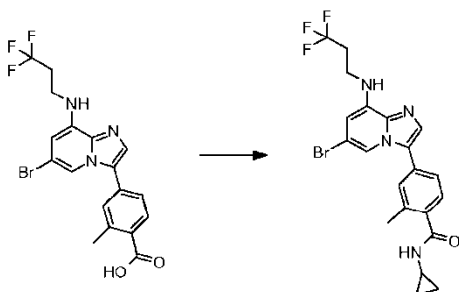


- 10 Una mezcla que comprende 200 mg (416  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42a, 472 mg de 3-fluoro-4-metoxifenol, 975 mg de carbonato de cesio, 18,9 mg de (RS) pirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo e hidrógeno, 16,4 mg de cloruro de cobre (I) y 4 ml de 1,4-dioxano se calentó a 130°C usando irradiación de microondas durante 4 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo y metanol. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 23,2 mg (10%) del compuesto del título.
- 15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,45-2,57 (2H), 2,48 (3H), 2,92 (1H), 3,56 (2H), 3,87 (3H), 5,44 (1H), 5,90 (1H), 5,98 (1H), 6,74 (1H), 6,83 (1H), 6,91 (1H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,42 (1 H), 7,49 (1 H), 7,53 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 42a

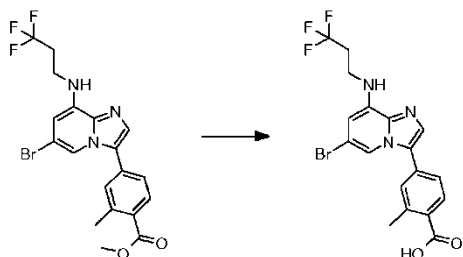
- 20 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 25 750 mg (1,70 mmoles) de ácido 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42b se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 589 mg (69%) del compuesto del título.

## Ejemplo 42b

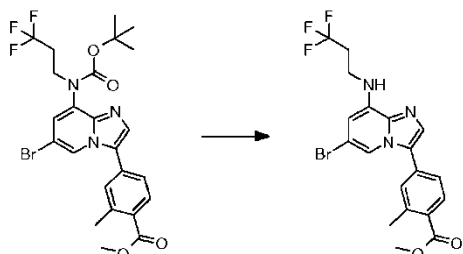
Ácido 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



- 5 787 mg (1,73 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final 769 mg (96%) del compuesto del título.

## Ejemplo 42c

4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

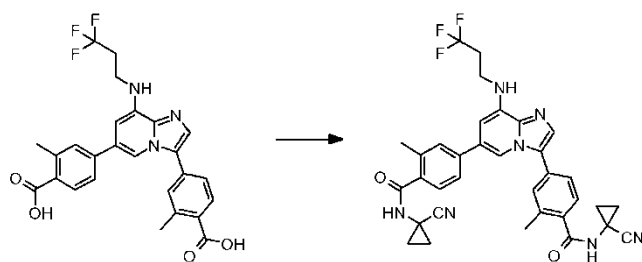


- 10 1,000 mg (1,80 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 801 mg (93%) del compuesto del título.

## Ejemplo 43

4,4'-{8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis[N-(1-cianociclopropil)-2-metilbenzamida]

15

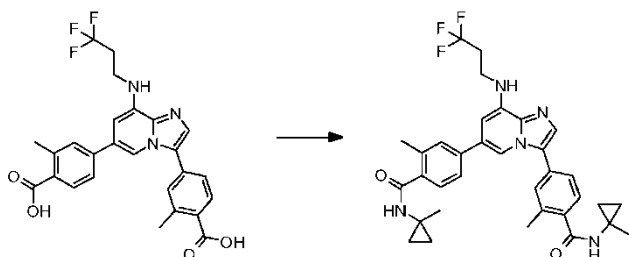


- 20 20 mg (40  $\mu$ moles) de ácido 4,4'-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis(2-metilbenzoico) que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 2,9 mg (4%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 1,25 (4H), 1,53 (4H), 2,38 (3H), 2,40 (3H), 2,62-2,79 (2H), 3,59 (2H), 6,38 (1 H), 6,46 (1 H), 7,39 (1 H), 7,49 (1 H), 7,54 (1 H), 7,56-7,61 (3H), 7,67 (1 H), 7,94 (1 H), 9,13 (1 H), 9,21 (1 H) ppm.

## Ejemplo 44

4,4'-{8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil}bis[2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida]



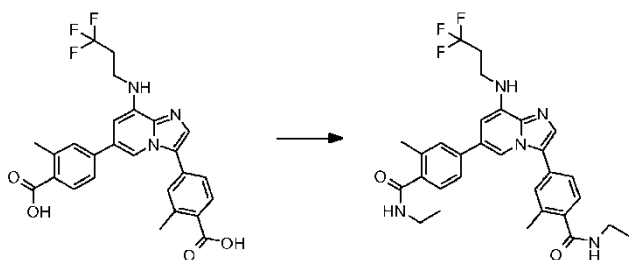
5 20 mg (40  $\mu$ moles) de ácido 4,4'-[8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoico) que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,4 mg (33%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 0,56 (4H), 0,69 (4H), 1,36 (3H), 1,37 (3H), 2,33 (3H), 2,35 (3H), 2,49-2,77 (2H), 3,59 (2H), 6,36 (1H), 6,43 (1H), 7,27 (1H), 7,37 (1H), 7,43-7,54 (4H), 7,62 (1H), 7,88 (1H), 8,37 (1H), 8,46 (1H) ppm.

#### Ejemplo 45

4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(N-etil-2-metilbenzamida)

10

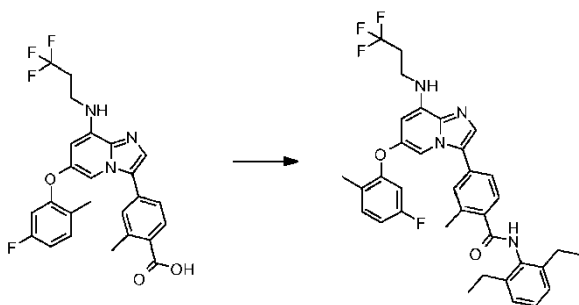


20 mg (40  $\mu$ moles) de ácido 4,4'-[8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(2-metilbenzoico) que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 32a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,3 mg (23%) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,09 (3H), 1,10 (3H), 2,37 (3H), 2,38 (3H), 2,70 (2H), 3,23 (4H), 3,59 (2H), 6,36 (1H), 6,45 (1H), 7,34 (1H), 7,44 (1H), 7,48-7,56 (4H), 7,64 (1H), 7,91 (1H), 8,18 (1H), 8,27 (1H) ppm.

#### Ejemplo 46

N-(2,6-dietilfenil)-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzamida



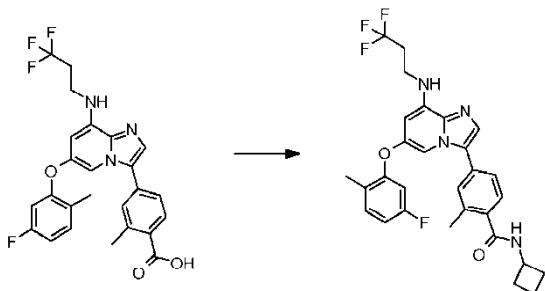
20

15 mg (31  $\mu$ moles) de ácido 4-[6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando 2,6-dietilaniilina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,7 mg (35%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,27 (6H), 2,29 (3H), 2,45 (2H), 2,60 (3H), 2,74 (4H), 3,51 (2H), 5,35 (1H), 6,00 (1H), 6,58 (1H), 6,74 (1H), 7,14-7,24 (3H), 7,29 (1H), 7,37-7,40 (4H), 7,50 (1H), 7,66 (1H) ppm.

## Ejemplo 47

N-ciclobutil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

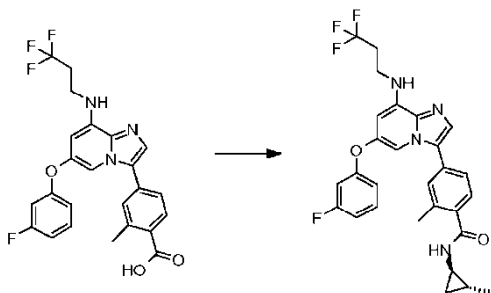


- 5 15 mg (31  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclobutanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 14,7 mg (88%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,70-1,84 (2H), 1,85-2,03 (2H), 2,28 (3H), 2,42-2,60 (4H), 2,48 (3H), 3,57 (2H), 4,60 (1 H), 5,46 (1 H), 5,89 (1 H), 5,99 (1 H), 6,57 (1 H), 6,73 (1 H), 7,17 (1 H), 7,34 (1 H), 7,35 (1 H), 7,42-7,49 (2H), 7,55 (1 H) ppm.

## 10 Ejemplo 48

Rel-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]benzamida

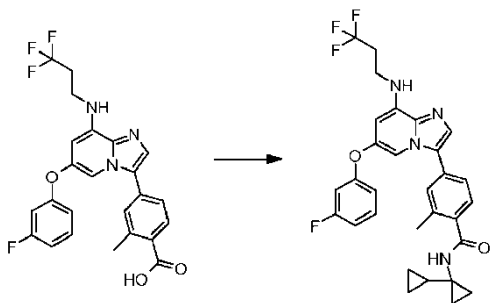


- 15 20 mg (42  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 15,5 mg (66%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,66 (1H), 0,75 (1H), 0,98 (1H), 1,16 (3H), 2,44-2,58 (2H), 2,49 (3H), 2,60 (1H), 3,56 (2H), 5,50 (1H), 5,85 (1H), 5,99 (1H), 6,72 (1H), 6,79-6,82 (2H), 7,27 (1 H), 7,34 (1 H), 7,36 (1 H), 7,42 (1 H), 7,55 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

## Ejemplo 49

N-[1,1'-bi(ciclopropil)-1-il]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

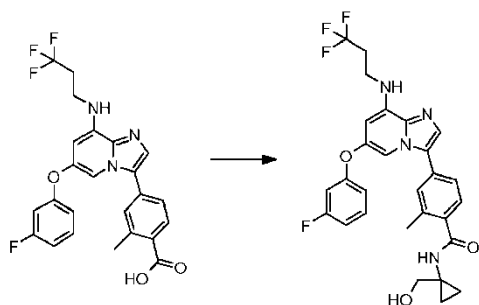


20 mg (42  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1,1'-bi(ciclopropil)-1-aminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 14,3 mg (58%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,22 (2H), 0,49 (2H), 0,72 (2H), 0,82 (2H), 1,57 (1 H), 2,44-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,56 (2H), 5,48 (1H), 5,99 (1H), 6,10 (1H), 6,71 (1H), 6,75-6,83 (2H), 7,27 (1 H), 7,34 (1 H), 7,36 (1 H), 7,43 (1 H), 7,55 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

Ejemplo 50

- 10 4-{6-(3-Fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metilbenzamida

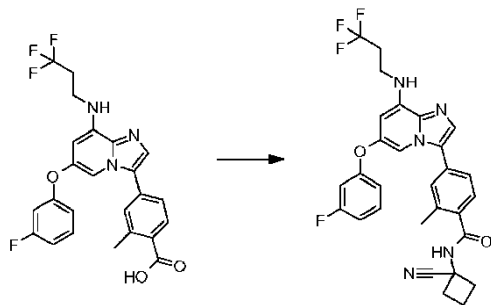


- 15 30 mg (63  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-(hidroximetil)ciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 23,3 mg (64%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ = 0,65 (2H), 0,72 (2H), 2,33 (3H), 2,54-2,67 (2H), 3,46 (2H), 3,52 (2H), 4,70 (1H), 6,10 (1H), 6,56 (1H), 6,86-6,94 (3H), 7,31-7,44 (4H), 7,63 (1 H), 7,64 (1 H), 8,43 (1 H) ppm.

Ejemplo 51

N-(1-cianociclobutil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

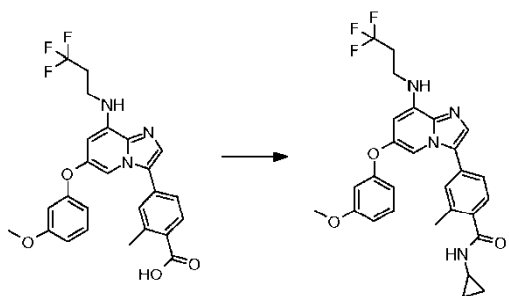


- 20 20 mg (42  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando 1-aminociclobutanocarbonitrilo para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,7 mg (56%) del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,11-2,36 (2H), 2,43-2,58 (4H), 2,53 (3H), 2,83-2,95 (2H), 3,56 (2H), 5,49 (1H), 6,00 (1H), 6,23 (1H), 6,72 (1H), 6,77-6,83 (2H), 7,28 (1H), 7,39 (1 H), 7,41 (1 H), 7,51 (1 H), 7,57 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

Ejemplo 52

N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

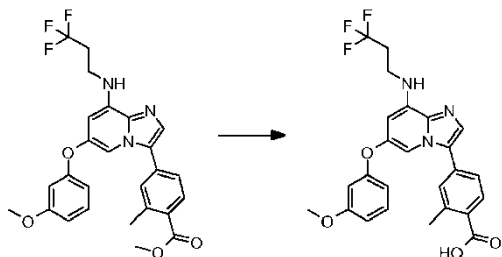


20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,1 mg (58%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,42-2,60 (2H), 2,48 (3H), 2,91 (1 H), 3,54 (2H), 3,78 (3H), 5,48 (1H), 5,92 (1H), 6,02 (1H), 6,54-6,68 (3H), 7,21 (1H), 7,33 (1 H), 7,36 (1 H), 7,41 (1 H), 7,54 (1 H), 7,58 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 52a

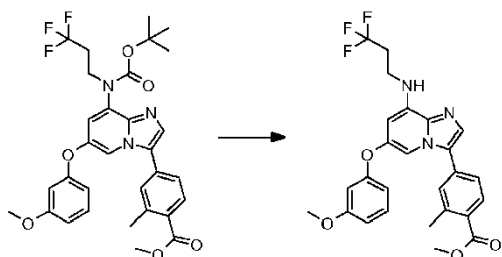
Ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



231 mg (95  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 211 mg (99%) del compuesto del título.

#### 15 Ejemplo 52b

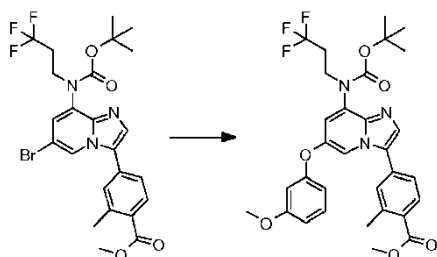
4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



536 mg (894  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 236 mg (53%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 52c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(3-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

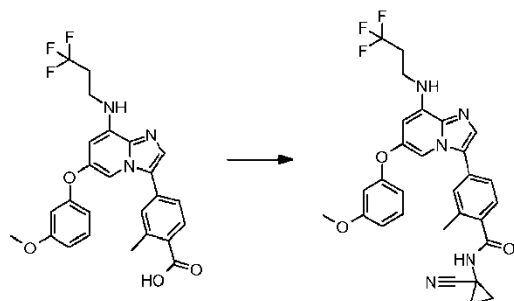


1,00 g (1,80 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformó en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 536 mg (50%) del compuesto del título.

5

## Ejemplo 53

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



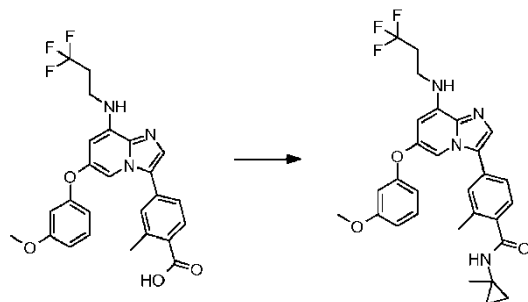
35 mg (72  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 15,1 mg (36%) del compuesto del título.

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,37 (2H), 1,66 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,50 (3H), 3,55 (2H), 3,78 (3H), 5,44 (1 H), 6,03 (1 H), 6,42 (1 H), 6,54-6,68 (3H), 7,22 (1 H), 7,35 (1 H), 7,39 (1 H), 7,42 (1 H), 7,54 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

## 15 Ejemplo 54

4-{6-(3-Metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



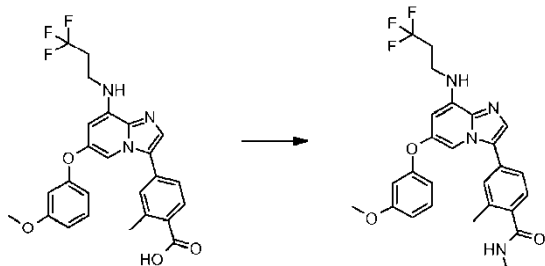
20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,0 mg (56%) del compuesto del título.

20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,76 (2H), 0,86 (2H), 1,52 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,47 (3H), 3,55 (2H), 3,78 (3H), 5,46 (1H), 6,02 (1H), 6,08 (1H), 6,55-6,68 (3H), 7,22 (1H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,39 (1 H), 7,53 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

## Ejemplo 55

25 4-{6-(3-Metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

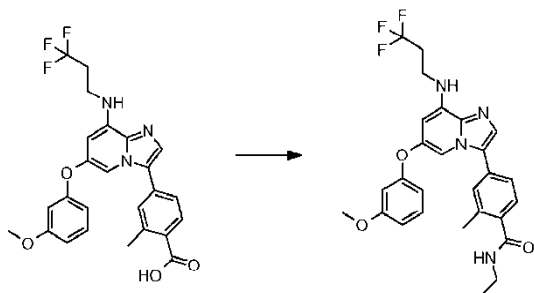


20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,5 mg (58%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,42-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,55 (2H), 3,78 (3H), 5,48 (1 H), 5,82 (1 H), 6,02 (1 H), 6,55-6,67 (3H), 7,22 (1 H), 7,35 (1 H), 7,37 (1 H), 7,45 (1 H), 7,55 (1 H), 7,59 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 56

N-etil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

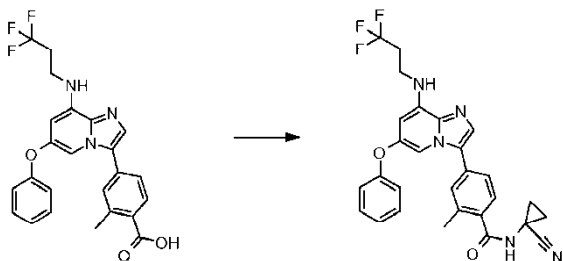


- 10 20 mg (41  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 52a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,6 mg (57%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,45-3,61 (4H), 3,78 (3H), 5,47 (1H), 5,77 (1 H), 6,02 (1H), 6,54-6,68 (3H), 7,22 (1H), 7,35 (1H), 7,37 (1H), 7,45 (1 H), 7,55 (1 H), 7,59 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 57

N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



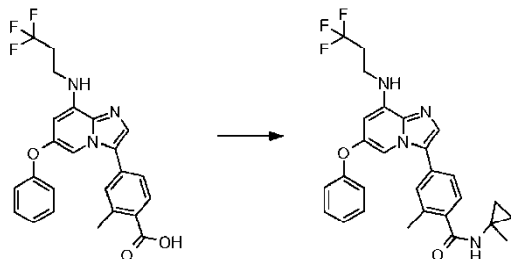
- 20 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,6 mg (63%) del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,37 (2H), 1,65 (2H), 2,42-2,60 (2H), 2,49 (3H), 3,54 (2H), 5,45 (1 H), 6,03 (1 H), 6,51 (1 H), 7,01 (2H), 7,10 (1 H), 7,28-7,44 (5H), 7,54 (2H) ppm.



## Ejemplo 58

2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

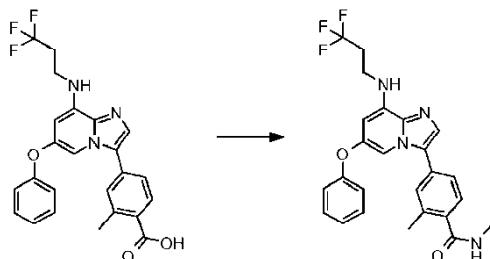


- 5 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,3 mg (71%) del compuesto del título.

10  $^1$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 0,75 (2H), 0,86 (2H), 1,51 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,46 (3H), 3,54 (2H), 5,46 (1 H), 6,02 (1 H), 6,08 (1 H), 7,01 (2H), 7,09 (1 H), 7,29-7,42 (5H), 7,53 (1 H), 7,55 (1 H) ppm.

## Ejemplo 59

N,2-dimetil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

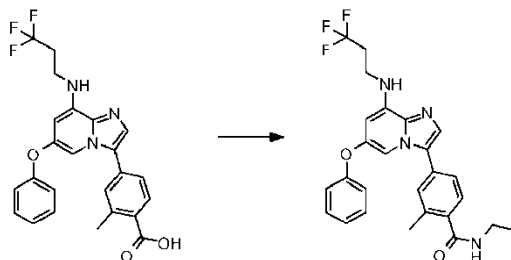


- 15 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,7 mg (62%) del compuesto del título.

$^1$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,42-2,59 (2H), 2,48 (3H), 3,01 (3H), 3,54 (2H), 5,46 (1 H), 5,83 (1 H), 6,02 (1 H), 7,01 (2H), 7,09 (1 H), 7,29-7,39 (4H), 7,44 (1 H), 7,54 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

## 20 Ejemplo 60

N-etil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



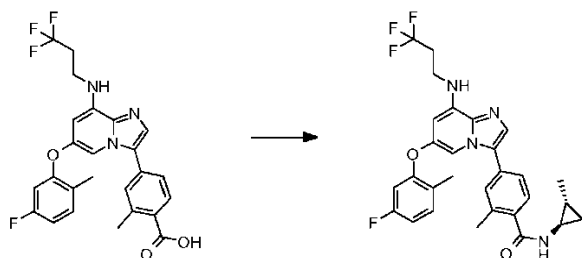
- 25 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 33a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando

etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,4 mg (57%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,26$  (3H), 2,41-2,59 (2H), 2,48 (3H), 3,44-3,60 (4H), 5,46 (1H), 5,76 (1 H), 6,03 (1 H), 7,01 (2H), 7,09 (1 H), 7,29-7,39 (4H), 7,44 (1 H), 7,55 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 61

- 5 Rel-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]benzamida

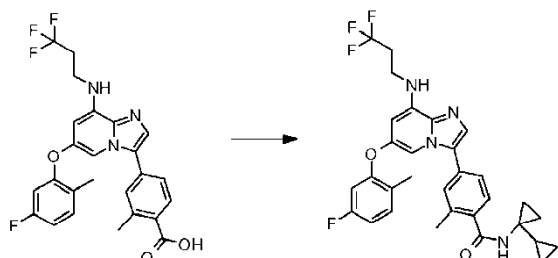


- 10 10 mg (21  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,6 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,66$  (1H), 0,75 (1H), 0,98 (1H), 1,16 (3H), 2,28 (3H), 2,46-2,57 (2H), 2,48 (3H), 2,60 (1 H), 3,57 (2H), 5,47 (1 H), 5,86 (1 H), 5,99 (1 H), 6,57 (1 H), 6,73 (1 H), 7,17 (1 H), 7,32 (1 H), 7,34 (1 H), 7,40 (1 H), 7,46 (1 H), 7,54 (1 H) ppm.

- 15 Ejemplo 62

N-[1,1'-bi(ciclopropil)-1-il]-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



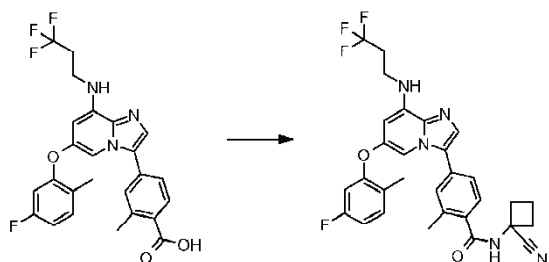
- 20 10 mg (21  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1,1'-bi(ciclopropil)-1-aminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,5 mg (78%) del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,23$  (2H), 0,49 (2H), 0,72 (2H), 0,82 (2H), 1,57 (1 H), 2,28 (3H), 2,46-2,59 (2H), 2,48 (3H), 3,57 (2H), 5,47 (1 H), 5,99 (1 H), 6,10 (1 H), 6,58 (1 H), 6,73 (1 H), 7,17 (1 H), 7,33 (1 H), 7,34 (1 H), 7,41 (1 H), 7,46 (1 H), 7,54 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 63

N-(1-cianociclobutil)-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

- 30



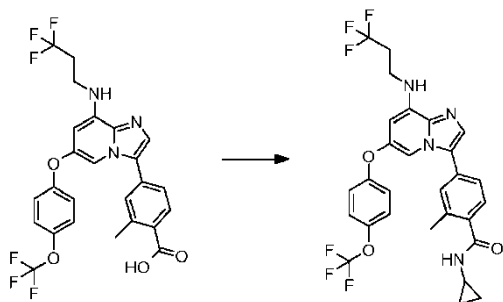
5 10 mg (21  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 19a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando 1-aminociclobutanocarbonitrilo para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,1 mg (66%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,11-2,35 (2H), 2,28 (3H), 2,43-2,59 (4H), 2,52 (3H), 2,89 (2H), 3,57 (2H), 5,48 (1H), 6,00 (1H), 6,25 (1H), 6,58 (1H), 6,74 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1 H), 7,38 (1 H), 7,46 (1 H), 7,49 (1 H), 7,55 (1 H) ppm.

## Ejemplo 64

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

10

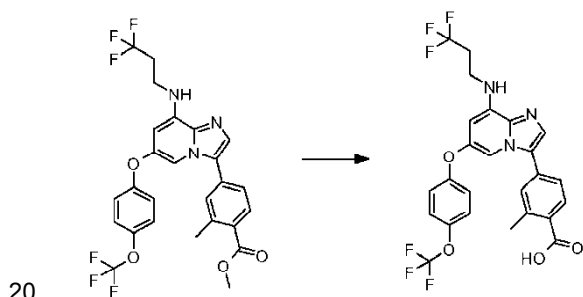


15 20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,3 mg (59%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,49 (3H), 2,92 (1H), 3,56 (2H), 5,49 (1 H), 5,89 (1 H), 5,98 (1 H), 7,00 (2H), 7,18 (2H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,42 (1 H), 7,55 (1 H), 7,56 (1 H) ppm.

## Ejemplo 64a

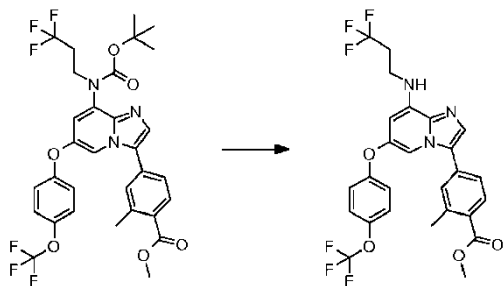
Ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico



20 233 mg (421  $\mu$ moles) de 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final 234 mg (máx. 100%) del compuesto del título.

25 Ejemplo 64b

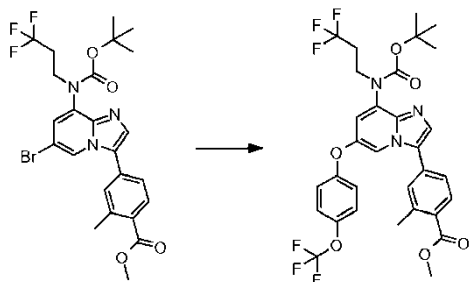
2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo



5 292 mg (447  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 239 mg (97%) del compuesto del título.

Ejemplo 64c

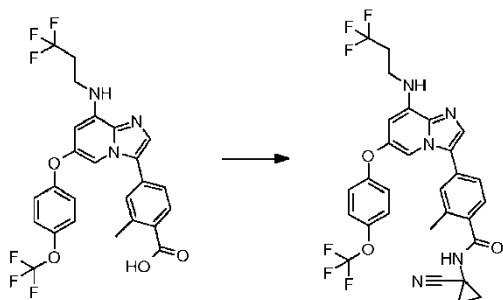
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



10 750 mg (1,35 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 4-(trifluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 296 mg (34%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 65

N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

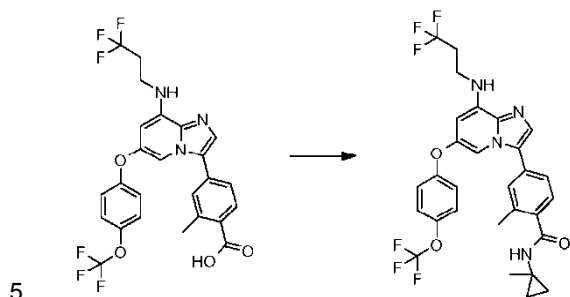


20 30 mg (56  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 19,1 mg (54%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,37 (2H), 1,66 (2H), 2,42-2,63 (2H), 2,50 (3H), 3,55 (2H), 5,50 (1H), 5,99 (1H), 6,45 (1H), 7,00 (2H), 7,18 (2H), 7,32-7,47 (3H), 7,55 (1H), 7,57 (1H) ppm.

## Ejemplo 66

2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

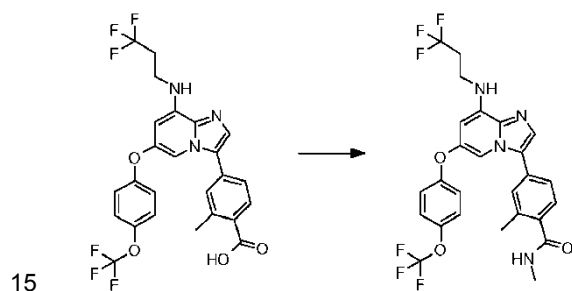


20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,8 mg (60%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,76 (2H), 0,86 (2H), 1,52 (3H), 2,43-2,59 (2H), 2,47 (3H), 3,56 (2H), 5,50 (1H), 5,98 (1H), 6,06 (1H), 7,01 (2H), 7,18 (2H), 7,32 (1H), 7,34 (1H), 7,39 (1H), 7,55 (1H), 7,56 (1H) ppm.

## Ejemplo 67

N,2-dimetil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

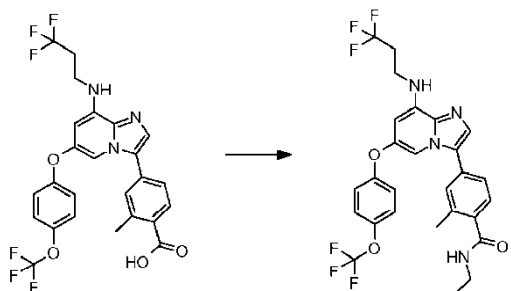


20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,8 mg (55%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,43-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,56 (2H), 5,50 (1H), 5,78 (1H), 5,99 (1H), 7,01 (2H), 7,18 (2H), 7,35 (1H), 7,36 (1H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 7,58 (1H) ppm.

## Ejemplo 68

N-etil-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

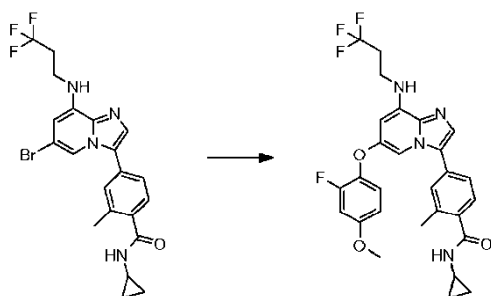


20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 64a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,6 mg (57%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,42-2,60 (2H), 2,49 (3H), 3,45-3,61 (4H), 5,50 (1H), 5,75 (1 H), 5,99 (1 H), 7,01 (2H), 7,18 (2H), 7,35 (1 H), 7,36 (1 H), 7,46 (1 H), 7,56 (1 H), 7,58 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 69

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

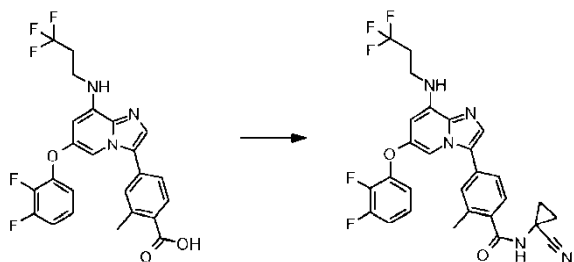


20 mg (37  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42a se transformaron en analogía al ejemplo 42 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 17,8 mg (8%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,41-2,60 (2H), 2,46 (3H), 2,92 (1 H), 3,57 (2H), 3,80 (3H), 5,43 (1 H), 5,91 (1 H), 6,06 (1 H), 6,64 (1 H), 6,75 (1 H), 7,02 (1 H), 7,29 (1H), 7,31 (1H), 7,36 (1H), 7,39 (1H), 7,50 (1H) ppm.

#### Ejemplo 70

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



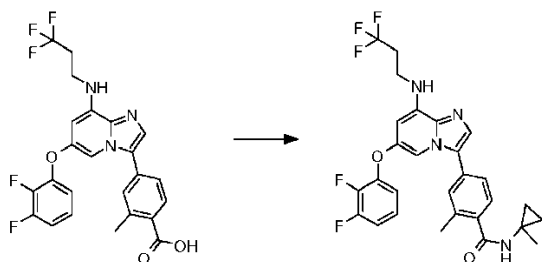
10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamio para proporcionar después de tratamiento final y purificación

8,4 mg (71%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,23 (2H), 1,52 (2H), 2,35 (3H), 2,55-2,67 (2H), 3,46 (2H), 6,18 (1H), 6,60 (1H), 6,94 (1H), 7,07-7,18 (2H), 7,42 (1H), 7,47 (1H), 7,48 (1H), 7,67 (1H), 7,70 (1H), 9,17 (1H) ppm.

Ejemplo 71

- 5 4-{6-(2,3-Difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

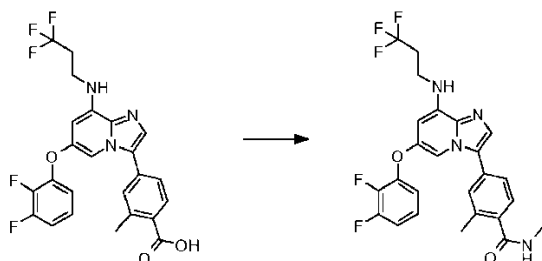


- 10 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,9 mg (76%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,76 (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,45-2,59 (2H), 2,47 (3H), 3,57 (2H), 5,49 (1H), 6,03 (1H), 6,07 (1H), 6,77 (1H), 6,90-7,03 (2H), 7,32 (1H), 7,34 (1 H), 7,39 (1 H), 7,52-7,56 (2H) ppm.

15 Ejemplo 72

4-{6-(2,3-Difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

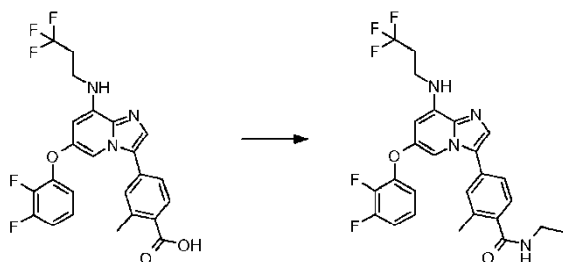


- 20 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,2 mg (85%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,46-2,58 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,57 (2H), 5,51 (1 H), 5,80 (1H), 6,03 (1H), 6,77 (1H), 6,90-7,03 (2H), 7,34 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1H), 7,55 (1 H), 7,56 (1 H) ppm.

Ejemplo 73

- 25 4-{6-(2,3-Difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida

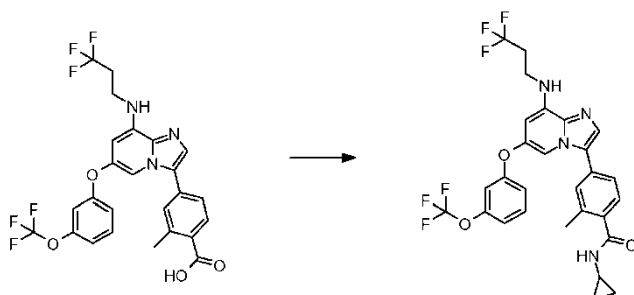


10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 30a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,8 mg (79%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,46-2,58 (2H), 2,49 (3H), 3,51 (2H), 3,57 (2H), 5,49 (1H), 5,75 (1H), 6,03 (1H), 6,78 (1H), 6,90-7,03 (2H), 7,34 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1 H), 7,55 (1 H), 7,56 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 74

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

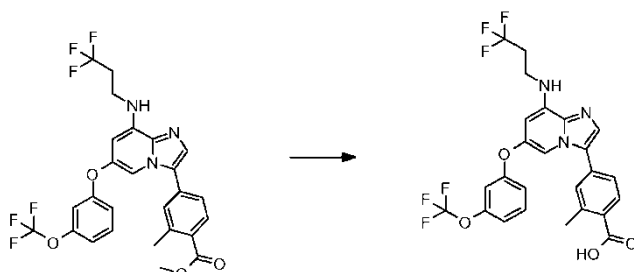


20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,2 mg (54%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,49 (3H), 2,92 (1H), 3,56 (2H), 5,52 (1H), 5,89 (1H), 5,98 (1H), 6,88 (1H), 6,90-6,98 (2H), 7,31 (1H), 7,34 (1 H), 7,36 (1 H), 7,43 (1 H), 7,56 (1 H), 7,59 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 74a

Ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico

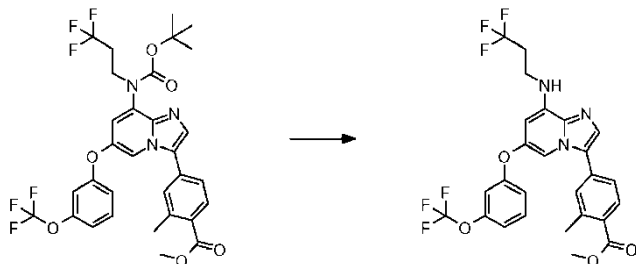


231 mg (417  $\mu$ moles) de 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final 233 mg (máx. 100%) del compuesto del título.



## Ejemplo 74b

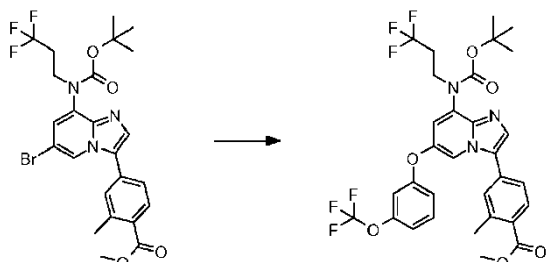
2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo



- 5 300 mg (459  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 237 mg (93%) del compuesto del título.

## Ejemplo 74c

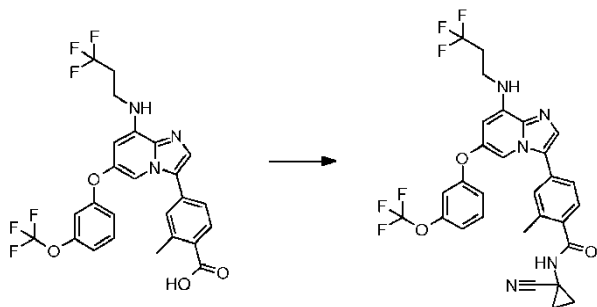
- 10 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 15 750 mg (1,35 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-(trifluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 301 mg (32%) del compuesto del título.

## Ejemplo 75

- 20 N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



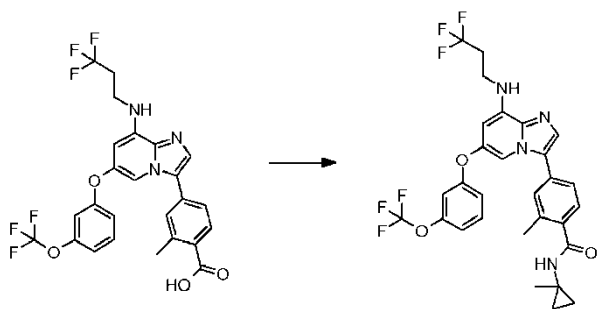
- 25 30 mg (56  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y

purificación 18,5 mg (52%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,37 (2H), 1,66 (2H), 2,43-2,58 (2H), 2,51 (3H), 3,55 (2H), 5,51 (1H), 5,99 (1H), 6,45 (1H), 6,85-7,01 (3H), 7,30-7,46 (4H), 7,56 (1H), 7,60 (1H) ppm.

#### Ejemplo 76

- 5 2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

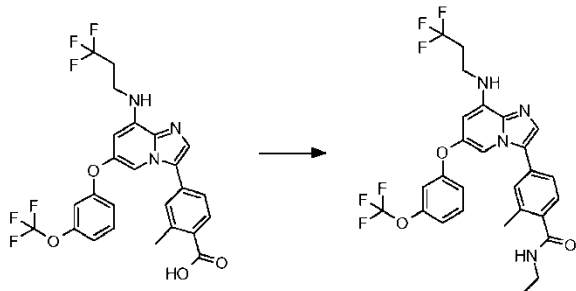


- 10 20 mg (37  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,0 mg (56%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,76 (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,43-2,59 (2H), 2,48 (3H), 3,56 (2H), 5,50 (1H), 5,98 (1H), 6,06 (1H), 6,86-6,98 (3H), 7,29-7,43 (4H), 7,55 (1H), 7,59 (1 H) ppm.

#### 15 Ejemplo 77

N-etil-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

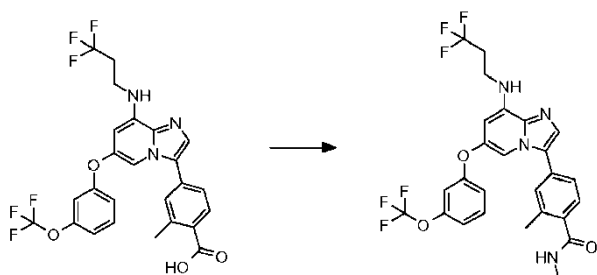


- 20 20 mg (37  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,0 mg (59%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,50 (3H), 3,45-3,62 (4H), 5,52 (1H), 5,76 (1H), 5,98 (1H), 6,86-7,00 (3H), 7,29-7,40 (3H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H) ppm.

#### 25 Ejemplo 78

N,2-dimetil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

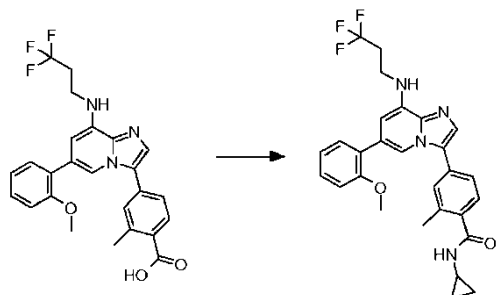


20 mg (37  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 74a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,5 mg (58%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,43-2,59 (2H), 2,50 (3H), 3,02 (3H), 3,56 (2H), 5,51 (1H), 5,79 (1H), 5,98 (1 H), 6,86-6,98 (3H), 7,29-7,40 (3H), 7,46 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H) ppm.

#### Ejemplo 79

N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

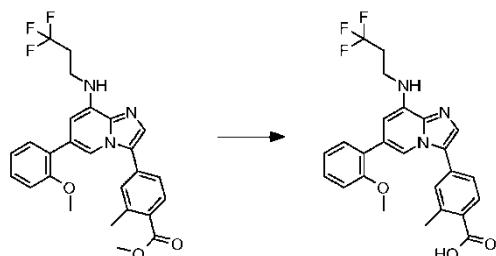


- 10 50 mg (107  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 41,1 mg (72%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,49-2,62 (2H), 2,51 (3H), 2,92 (1 H), 3,64 (2H), 3,85 (3H), 5,31 (1 H), 5,97 (1 H), 6,38 (1 H), 7,01 (1 H), 7,04 (1 H), 7,30-7,45 (5H), 7,53 (1H), 7,88 (1H) ppm.

#### Ejemplo 79a

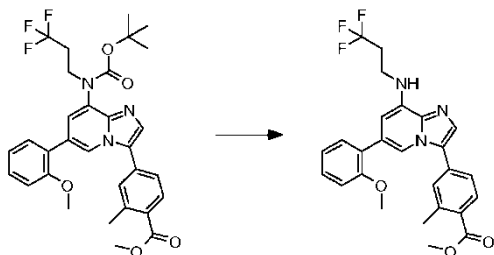
Ácido 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



- 20 628 mg (máx. 1,30 mmoles) de 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 337 mg (55%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 79b

- 25 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

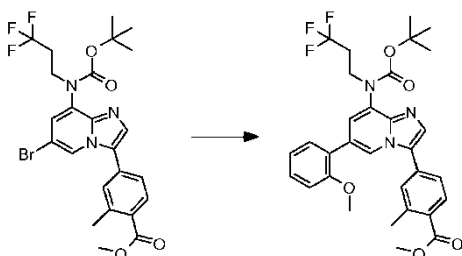


5 759 mg (1,30 mmoles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final 872 mg del compuesto del título bruto.

#### Ejemplo 79c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

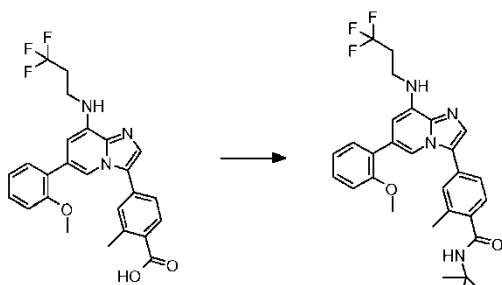
10



15 Una mezcla que comprende 750 g (1,35 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d, 410 mg de ácido (2-metoxifenil)borónico, 18 ml de n-propanol, 1,35 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de potasio, 1,0 ml de 1-metil-2-pirrolidona, 35,4 mg de trifenilfosfina, y 94,9 mg de bis(trifenilfosfino)paladio se agitó a 120°C durante 2 horas con irradiación de microondas. Se enfrió la disolución, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y metanol. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de disolvente el residuo (915 mg) se usó sin más purificación.

#### Ejemplo 80

20 4-{6-(2-Metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



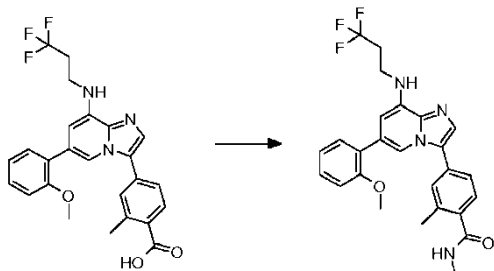
25 50 mg (107 μmoles) de ácido 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 43,2 mg (74%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,76$  (2H),  $0,87$  (2H),  $1,52$  (3H),  $2,48-2,63$  (2H),  $2,49$  (3H),  $3,64$  (2H),  $3,85$  (3H),  $5,30$  (1 H),  $6,12$  (1 H),  $6,38$  (1 H),  $7,01$  (1 H),  $7,04$  (1 H),  $7,30-7,44$  (5H),  $7,53$  (1 H),  $7,87$  (1 H) ppm.

## Ejemplo 81

4-{6-(2-Metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

5

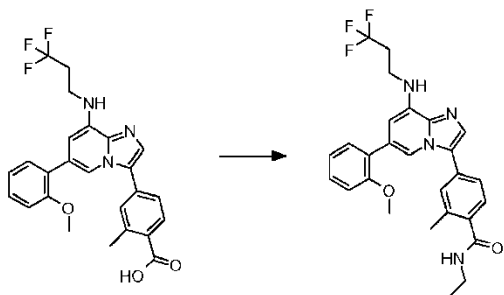


50 mg (107  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 38,7 mg (72%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,50-2,63$  (2H),  $2,51$  (3H),  $3,02$  (3H),  $3,64$  (2H),  $3,85$  (3H),  $5,30$  (1 H),  $5,86$  (1 H),  $6,38$  (1 H),  $7,01$  (1 H),  $7,05$  (1 H),  $7,31-7,48$  (5H),  $7,54$  (1 H),  $7,89$  (1 H) ppm.

## Ejemplo 82

N-etil-4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



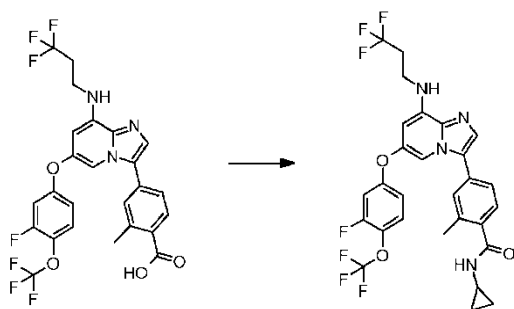
15 50 mg (107  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 40,1 mg (72%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,26$  (3H),  $2,50-2,62$  (2H),  $2,52$  (3H),  $3,51$  (2H),  $3,64$  (2H),  $3,85$  (3H),  $5,31$  (1 H),  $5,81$  (1 H),  $6,38$  (1 H),  $7,01$  (1 H),  $7,05$  (1 H),  $7,31-7,48$  (5H),  $7,55$  (1 H),  $7,89$  (1 H) ppm.

## Ejemplo 83

N-ciclopropil-4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

25



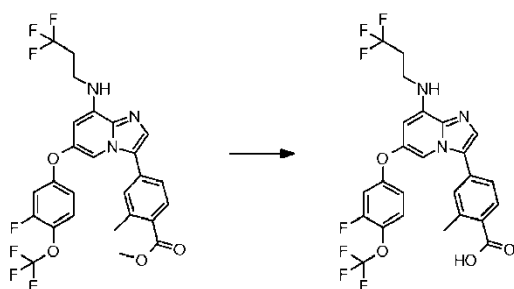
20 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,0 mg (58%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,44-2,60 (2H), 2,50 (3H), 2,92 (1 H), 3,57 (2H), 5,53 (1H), 5,89 (1H), 5,96 (1H), 6,77 (1H), 6,83 (1H), 7,24 (1H), 7,34 (1H), 7,37 (1 H), 7,43 (1 H), 7,56 (1 H), 7,61 (1 H) ppm.

Ejemplo 83a

Ácido 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

10



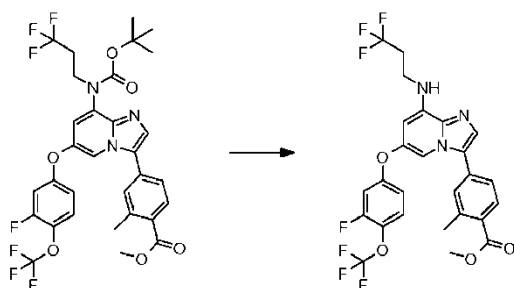
15

221 mg (387  $\mu$ moles) de 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 220 mg (máx. 100%) del compuesto del título.

Ejemplo 83b

4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

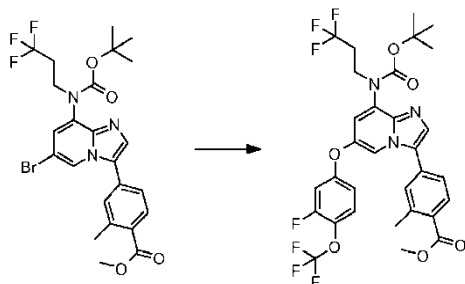
20



286 mg (426  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 227 mg (93%) del compuesto del título.

## Ejemplo 83c

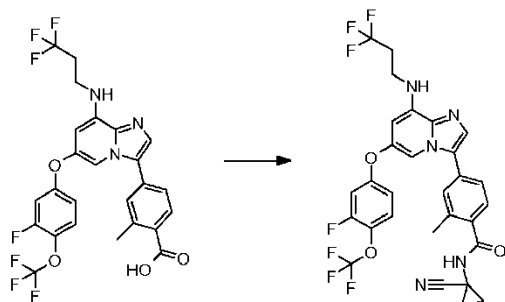
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



750 mg (1,35 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 293 mg (32%) del compuesto del título.

## 10 Ejemplo 84

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

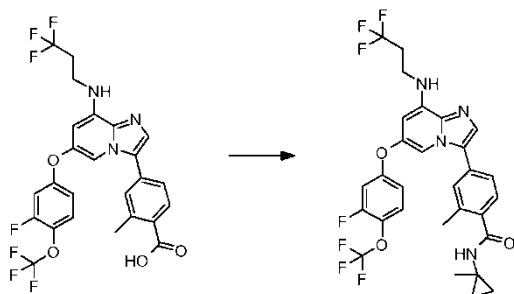


30 mg (54  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 19,3 mg (55%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,37 (2H), 1,67 (2H), 2,44-2,61 (2H), 2,52 (3H), 3,56 (2H), 5,53 (1H), 5,96 (1H), 6,43 (1H), 6,77 (1H), 6,83 (1H), 7,24 (1H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,44 (1 H), 7,57 (1 H), 7,61 (1 H) ppm.

## Ejemplo 85

4-{6-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



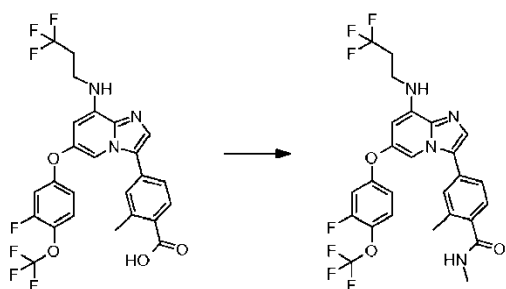
20 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-[6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 13,2 mg (55%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,76 (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,44-2,60 (2H), 2,48 (3H), 3,57 (2H), 5,53 (1 H), 5,96 (1 H), 6,06 (1H), 6,77 (1 H), 6,84 (1 H), 7,24 (1 H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,41 (1 H), 7,56 (1 H), 7,60 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 86

4-[6-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida

10



20 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-[6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,3 mg (57%) del compuesto del título.

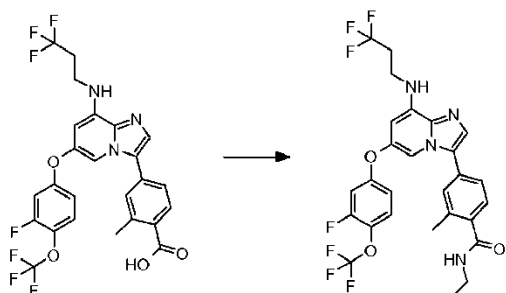
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,45-2,60 (2H), 2,51 (3H), 3,02 (3H), 3,57 (2H), 5,53 (1H), 5,78 (1H), 5,96 (1H), 6,78 (1H), 6,84 (1H), 7,24 (1H), 7,36 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,57 (1 H), 7,62 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 87

N-etil-4-[6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzamida

20



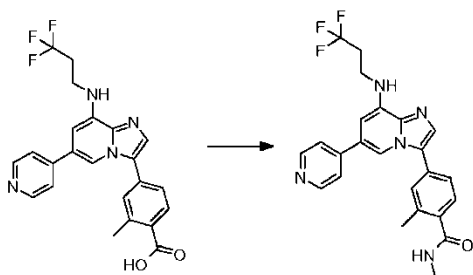


20 mg (36  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 83a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación mg (%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,26 (3H), 2,43-2,61 (2H), 2,50 (3H), 3,45-3,62 (4H), 5,53 (1H), 5,76 (1H), 5,96 (1H), 6,77 (1H), 6,84 (1H), 7,24 (1H), 7,36 (1H), 7,37 (1H), 7,47 (1 H), 7,57 (1 H), 7,62 (1 H) ppm.

Ejemplo 88

N,2-dimetil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

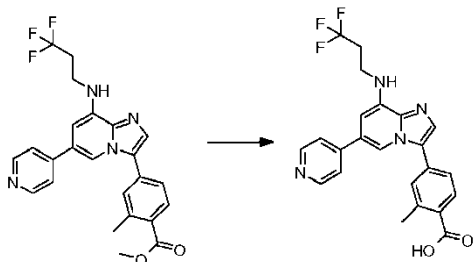


20 mg (45  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,5 mg (48%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ = 2,39 (3H), 2,62-2,79 (2H), 2,74 (3H), 3,60 (2H), 6,47 (1H), 6,54 (1H), 7,45 (1H), 7,52-7,61 (2H), 7,67 (1H), 7,72 (2H), 8,08 (1H), 8,22 (1H), 8,59 (2H) ppm.

Ejemplo 88a

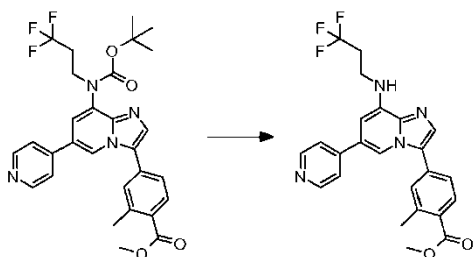
Ácido 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico



- 20 399 mg (878  $\mu$ moles) de 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 300 mg (78%) del compuesto del título.

Ejemplo 88b

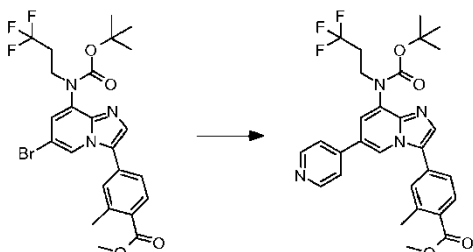
- 25 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo



5 487 mg (878  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final 532 mg (máx. 100%) del compuesto del título bruto.

## Ejemplo 88c

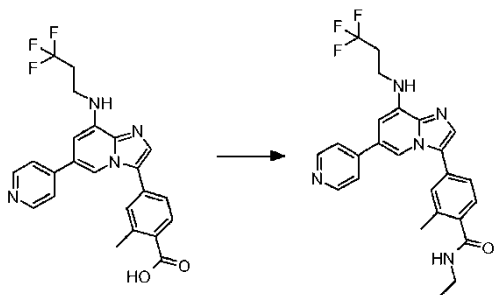
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



10 500 mg (899  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 79c usando ácido piridin-4-ilborónico para proporcionar después de tratamiento final 601 mg (máx. 100%) del compuesto del título bruto.

## 15 Ejemplo 89

N-etil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

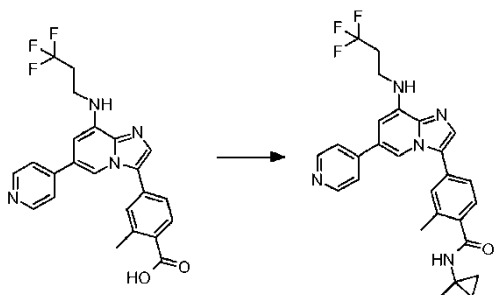


20 20 mg (45  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,7 mg (43%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,09 (3H), 2,39 (3H), 2,62-2,79 (2H), 3,24 (2H), 3,60 (2H), 6,47 (1H), 6,54 (1H), 7,44 (1H), 7,52-7,61 (2H), 7,66 (1H), 7,71 (2H), 8,08 (1H), 8,29 (1 H), 8,59 (2H) ppm.

## Ejemplo 90

25 2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

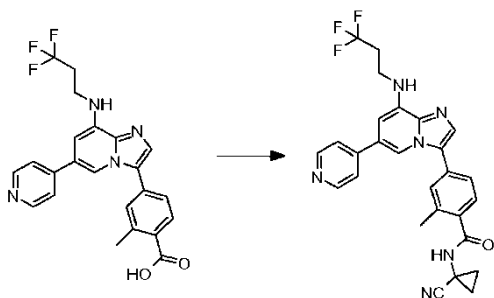


- 5 20 mg (45  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,1 mg (32%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 0,56 (2H), 0,70 (2H), 1,37 (3H), 2,36 (3H), 2,62-2,78 (2H), 3,60 (2H), 6,47 (1 H), 6,54 (1 H), 7,38 (1 H), 7,50-7,58 (2H), 7,65 (1 H), 7,71 (2H), 8,06 (1 H), 8,48 (1 H), 8,59 (2H) ppm.

#### 10 Ejemplo 91

N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

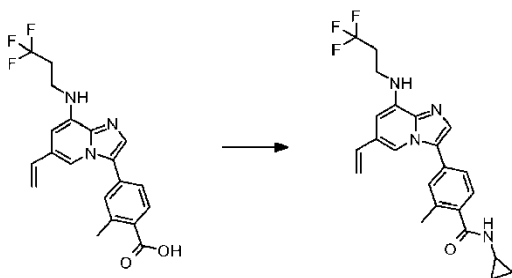


- 15 30 mg (68  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 88a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 4,2 mg (11%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,25 (2H), 1,54 (2H), 2,40 (3H), 2,49-2,78 (2H), 3,60 (2H), 6,48 (1 H), 6,55 (1 H), 7,49 (1 H), 7,59 (1 H), 7,62 (1 H), 7,69 (1 H), 7,72 (2H), 8,08 (1 H), 8,59 (2H), 9,23 (1 H) ppm.

#### 20 Ejemplo 92

N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

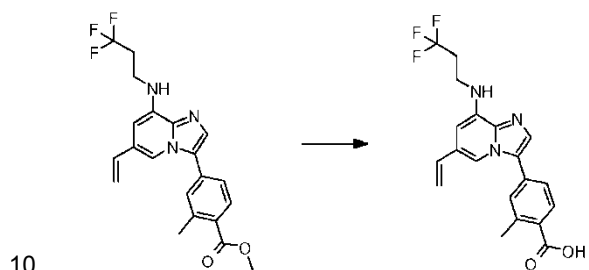


10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,1 mg (83%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,64 (2H), 0,91 (2H), 2,49-2,63 (2H), 2,52 (3H), 2,94 (1 H), 3,64 (2H), 5,28 (1H), 5,33 (1H), 5,68 (1H), 5,98 (1H), 6,32 (1H), 6,57 (1H), 7,36 (1H), 7,39 (1 H), 7,45 (1 H), 7,47 (1 H), 7,63 (1 H) ppm.

Ejemplo 92a

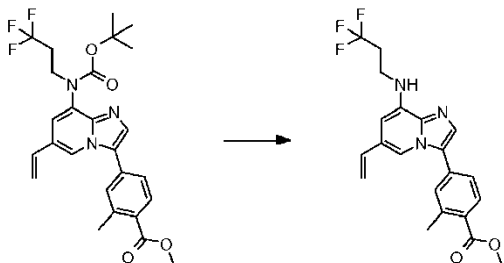
Ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico



240 mg (595  $\mu$ moles) de 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 183,7 mg (75%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 92b

2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo

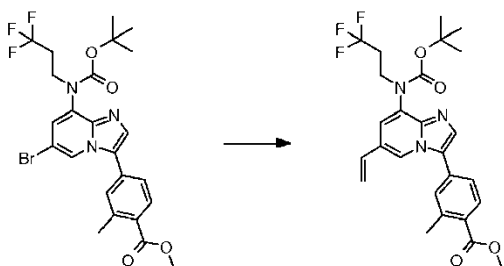


363 mg (721  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 242,9 mg (79%) del compuesto del título.

Ejemplo 92c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

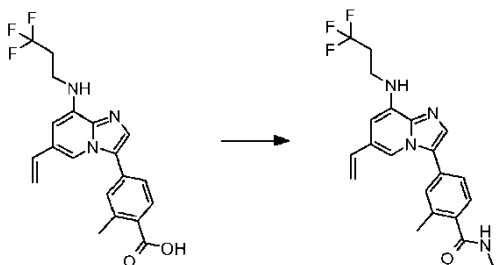
25



- 5 500 mg (899  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 79c usando 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar después de tratamiento final y purificación 367 mg (81%) del compuesto del título.

## Ejemplo 93

## N,2-dimetil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

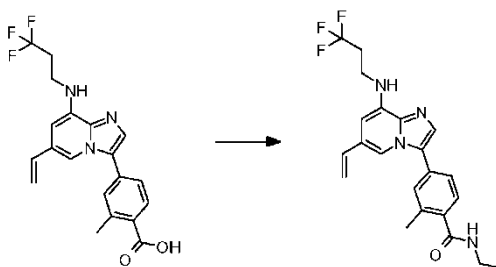


- 10 10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,1 mg (78%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,49-2,63 (2H), 2,53 (3H), 3,04 (3H), 3,65 (2H), 5,29 (1 H), 5,34 (1 H), 5,69 (1 H), 5,88 (1 H), 6,33 (1 H), 6,58 (1 H), 7,38 (1 H), 7,40 (1 H), 7,47-7,53 (2H), 7,65 (1H) ppm.

## 15 Ejemplo 94

## N-etil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

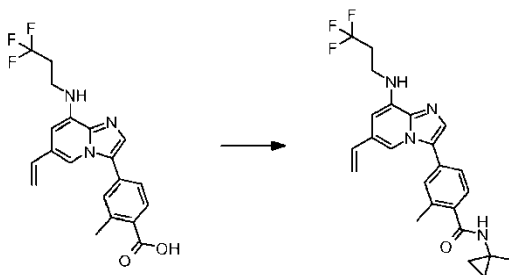


- 20 10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,4 mg (88%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,28 (3H), 2,50-2,62 (2H), 2,53 (3H), 3,52 (2H), 3,65 (2H), 5,28 (1 H), 5,34 (1 H), 5,69 (1 H), 5,84 (1 H), 6,32 (1 H), 6,57 (1 H), 7,38 (1 H), 7,39 (1 H), 7,48 (1 H), 7,49 (1 H), 7,64 (1 H) ppm.

## Ejemplo 95

- 25 2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

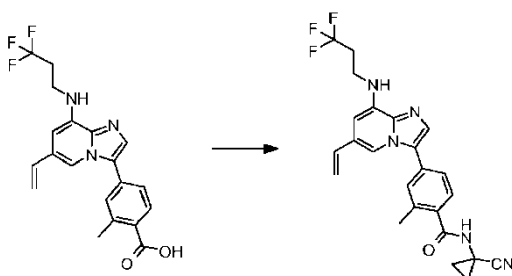


- 5 10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,8 mg (60%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,77 (2H), 0,89 (2H), 1,53 (3H), 2,49-2,63 (2H), 2,51 (3H), 3,65 (2H), 5,29 (1 H), 3,32 (1 H), 5,68 (1 H), 6,13 (1 H), 6,32 (1 H), 6,57 (1 H), 7,36 (1 H), 7,38 (1 H), 7,44 (1 H), 7,48 (1 H), 7,63 (1 H) ppm.

## Ejemplo 96

- 10 N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

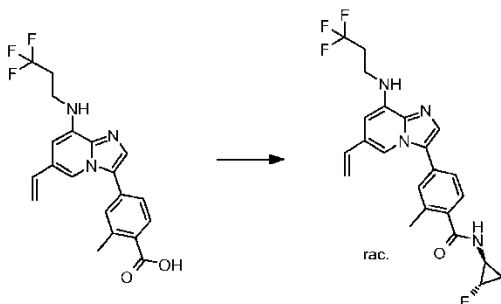


- 15 10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,6 mg (74%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,39 (2H), 1,67 (2H), 2,48-2,63 (2H), 2,52 (3H), 3,64 (2H), 5,28 (1 H), 5,31 (1 H), 5,69 (1 H), 6,33 (1 H), 6,56 (1 H), 6,66 (1 H), 7,36 (1 H), 7,40 (1 H), 7,42-7,48 (2H), 7,63 (1H) ppm.

## Ejemplo 97

- 20 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



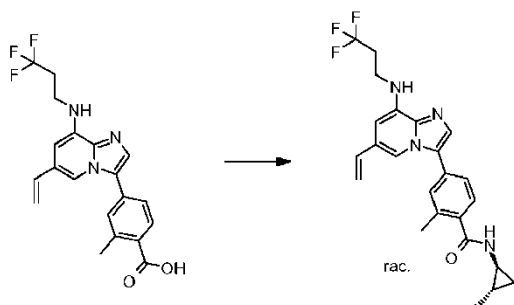
10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro

de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,2 mg (89%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,04$  (1 H), 1,28 (1 H), 2,48-2,64 (2H), 2,54 (3H), 3,07 (1 H), 3,64 (2H), 4,78 (1H), 5,29 (1H), 5,33 (1 H), 5,69 (1 H), 6,10 (1 H), 6,32 (1 H), 6,57 (1 H), 7,38 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,52 (1H), 7,64 (1H) ppm.

#### 5 Ejemplo 98

2-Metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

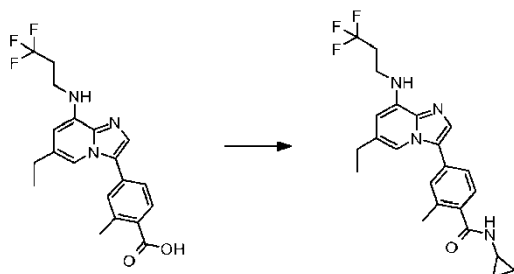


10 mg (26  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,0 mg (88%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,67$  (1H), 0,77 (1H), 0,99 (1H), 1,17 (3H), 2,45-2,66 (3H), 2,51 (3H), 3,64 (2H), 5,28 (1H), 5,34 (1H), 5,68 (1H), 5,96 (1H), 6,32 (1H), 6,57 (1H), 7,35 (1H), 7,37 (1H), 7,44 (1H), 7,47 (1H), 7,63 (1H) ppm.

#### Ejemplo 99

15 N-ciclopropil-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

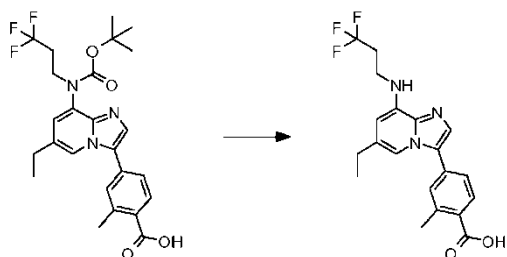


10 mg (26  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,8 mg (62%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,64$  (2H), 0,91 (2H), 1,24 (3H), 2,46-2,65 (4H), 2,52 (3H), 2,93 (1H), 3,60 (2H), 5,24 (1H), 5,97 (1H), 6,04 (1H), 7,37 (1H), 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,47 (1 H), 7,53 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 99a

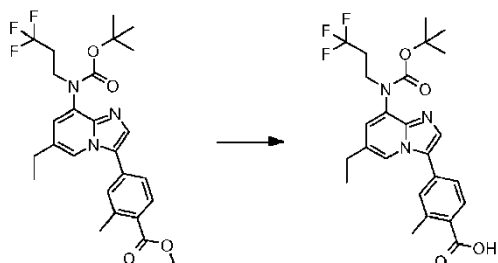
25 Ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



183 mg (372  $\mu$ moles) de ácido 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99b se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 150,8 mg (93%) del compuesto del título.

#### 5 Ejemplo 99b

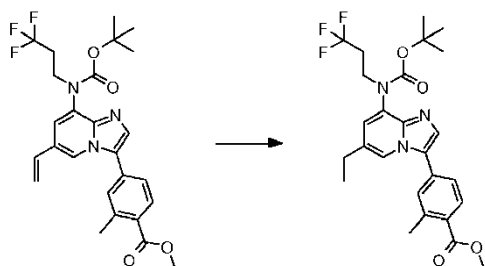
Ácido 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



10 201 mg (398  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 183 mg (93%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 99c

15 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



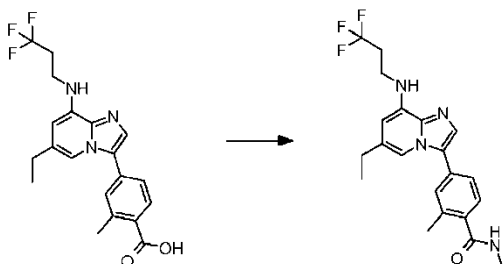
20 A una disolución de 132 mg (262  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92c en 5 ml de etanol se añadieron 13,9 mg de paladio sobre carbón (10%) y se agitó vigorosamente la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas a 23 °C. Después de filtración y eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 112,1 mg (80%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 100

4-{6-Etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

25





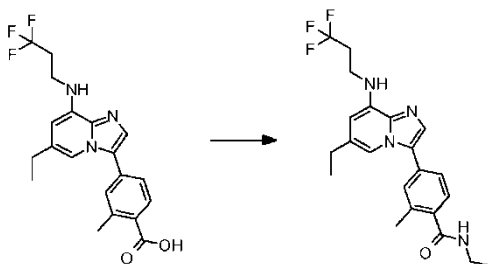
10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,4 mg (52%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,24 (3H), 2,48-2,65 (4H), 2,53 (3H), 3,04 (3H), 3,60 (2H), 5,25 (1 H), 5,85 (1 H), 6,05 (1 H), 7,39 (1 H), 7,40 (1 H), 7,49 (2H), 7,54 (1 H) ppm.

Ejemplo 101

N-etil-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

10



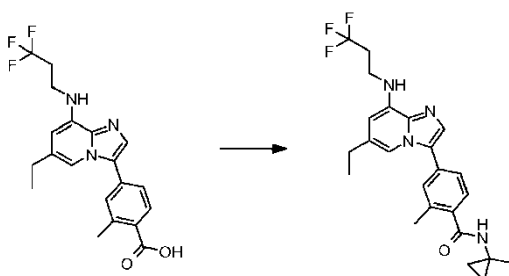
10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,6 mg (71%) del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,24 (3H), 1,27 (3H), 2,48-2,63 (4H), 2,53 (3H), 3,52 (2H), 3,60 (2H), 5,25 (1 H), 5,82 (1 H), 6,04 (1 H), 7,39 (1 H), 7,40 (1 H), 7,45-7,52 (2H), 7,54 (1 H) ppm.

Ejemplo 102

4-{6-Etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

20



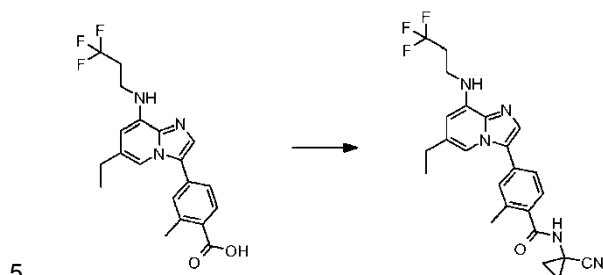
10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,7 mg (77%) del compuesto del título.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,77 (2H), 0,88 (2H), 1,24 (3H), 1,53 (3H), 2,47-2,64 (4H), 2,50 (3H), 3,60 (2H), 5,26 (1 H), 6,04

(1 H), 6,15 (1 H), 7,36 (1 H), 7,38 (1 H), 7,43 (1 H), 7,47 (1 H), 7,52 (1 H) ppm.

## Ejemplo 103

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

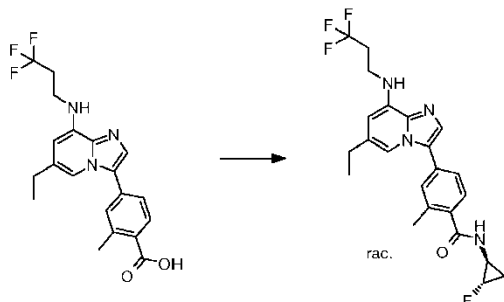


10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,5 mg (82%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,24 (3H), 1,39 (2H), 1,67 (2H), 2,48-2,63 (4H), 2,53 (3H), 3,61 (2H), 5,28 (1 H), 6,05 (1 H), 6,64 (1 H), 7,36-7,48 (4H), 7,53 (1 H) ppm.

## Ejemplo 104

4-{6-Etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida

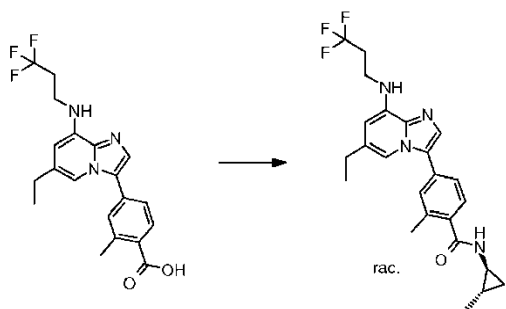


10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanamino para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,3 mg (81%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,04 (1 H), 1,19-1,34 (1 H), 1,25 (3H), 2,47-2,63 (4H), 2,54 (3H), 3,07 (1H), 3,61 (2H), 4,78 (1H), 5,28 (1H), 6,03-6,13 (2H), 7,38-7,56 (5H) ppm.

## Ejemplo 105

4-{6-Etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]benzamida



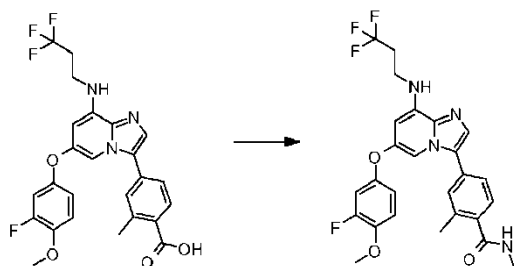
5 10 mg (26  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 99a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,4 mg (92%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,68 (1H), 0,77 (1H), 0,99 (1H), 1,17 (3H), 1,24 (3H), 2,46-2,65 (5H), 2,52 (3H), 3,60 (2H), 5,27 (1 H), 5,94 (1 H), 6,04 (1 H), 7,36 (1 H), 7,39 (1 H), 7,44 (1 H), 7,47 (1 H), 7,53 (1 H) ppm.

## Ejemplo 106

4-{6-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

10

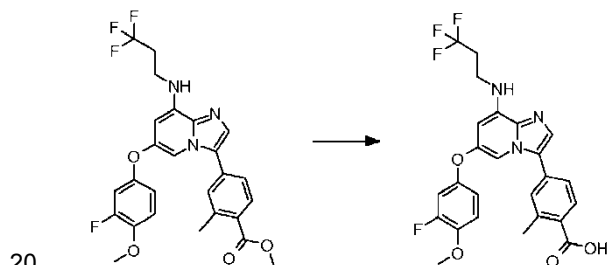


30 mg (60  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,5 mg (39%) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,42-2,60 (2H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,55 (2H), 3,87 (3H), 5,47 (1H), 5,83 (1 H), 5,98 (1 H), 6,74 (1 H), 6,82 (1 H), 6,92 (1 H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,45 (1 H), 7,50 (1 H), 7,53 (1 H) ppm.

## Ejemplo 106a

Ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

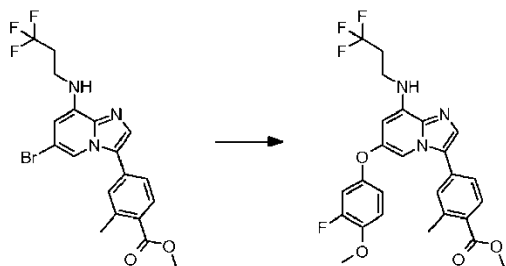


20

966 mg (1,87 mmoles) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 201 mg (21 %) del compuesto del título.

25 Ejemplo 106b

4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

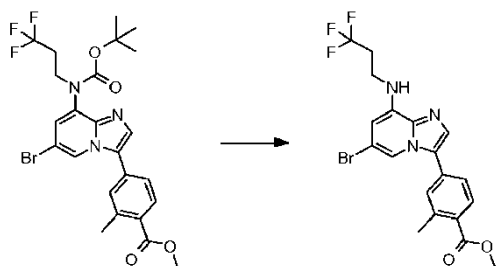


5 850 mg (1,86 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 6-1 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final 2,3 g de un producto bruto que contenía aproximadamente 40% del compuesto del título y se usó sin más purificación.

Ejemplo 106c

4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

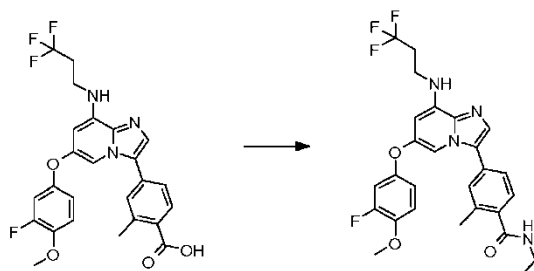
10



2,90 g (5,21 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 2,33 mg (98%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 107

N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



20 30 mg (60  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,6 mg (35%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,26 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,45-3,61 (4H), 3,87 (3H), 5,48 (1 H), 5,78 (1 H), 5,99 (1 H), 6,74 (1 H), 6,83 (1 H), 6,91 (1 H), 7,34 (1 H), 7,35 (1 H), 7,45 (1 H), 7,50 (1 H), 7,54 (1 H) ppm.

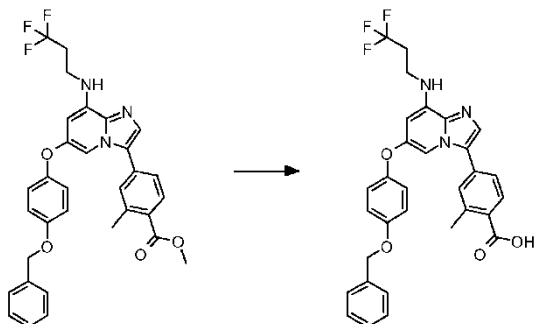
25 mg (85%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,44-2,58 (2H), 2,47 (3H), 2,92 (1H), 3,55 (2H), 5,04 (2H), 5,48 (1 H), 5,92 (1 H), 6,02 (1 H), 6,92-7,00 (4H), 7,29-7,48 (9H), 7,51 (1 H) ppm.

Ejemplo 109a

Ácido 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

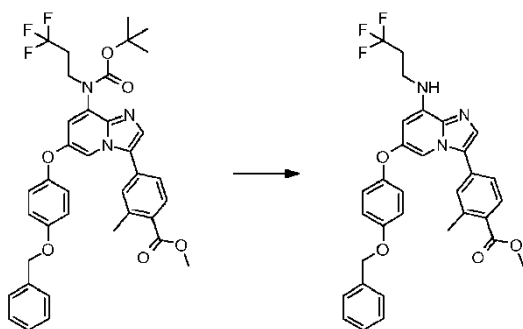
5



4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 109b se transformó en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 16,3 mg (3%) del compuesto del título.

10 Ejemplo 109b

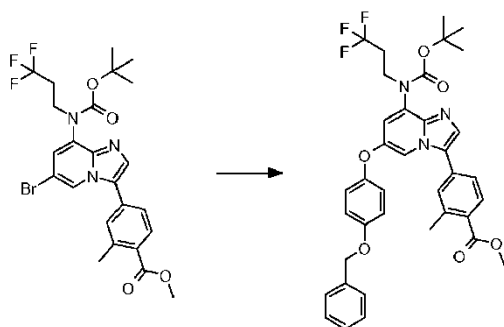
4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



15 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 109c se transformó en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final el compuesto del título como producto bruto que se usó sin más purificación.

Ejemplo 109c

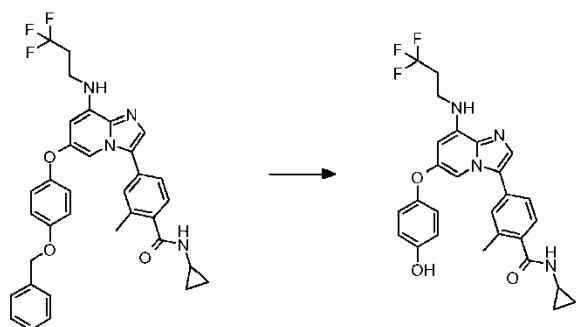
20 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 5 500 mg (899  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 4-(benciloxi)fenol para proporcionar después de tratamiento final el compuesto del título que se usó sin más purificación.

## Ejemplo 110

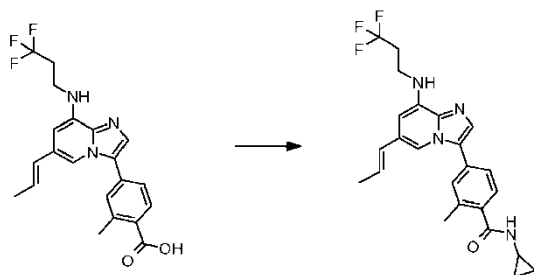
N-ciclopropil-4-{6-(4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



- 10 A una disolución de 8,0 mg (13  $\mu$ moles) de 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 109 en 254  $\mu$ l de etanol se añadieron 0,54  $\mu$ l de piridina y 1 mg de paladio sobre carbón. Se agitó vigorosamente la mezcla en una atmósfera de hidrógeno a 23°C durante 16 horas. Después de filtración y eliminación de los disolventes se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 4,6 mg (68%) del compuesto del título.
- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,63 (2H), 0,89 (2H), 2,43-2,56 (2H), 2,46 (3H), 2,91 (1H), 3,54 (2H), 3,86 (1H), 5,46 (1H), 5,97 (1H), 6,04 (1H), 6,83 (2H), 6,93 (2H), 7,30 (1H), 7,32 (1H), 7,39 (1H), 7,41 (1H), 7,52 (1H) ppm.

## Ejemplo 111

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



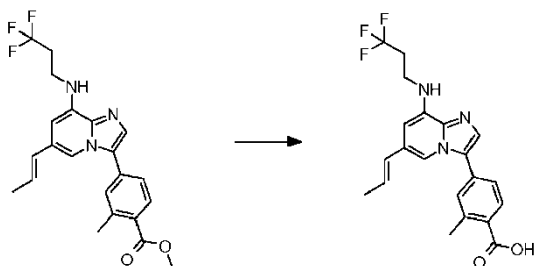
- 20 10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,7 mg (70%) del

compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,64$  (2H), 0,91 (2H), 1,89 (3H), 2,48-2,62 (2H), 2,52 (3H), 2,94 (1 H), 3,63 (2H), 5,29 (1H), 5,97 (1 H), 6,11-6,33 (3H), 7,36 (1 H), 7,39 (1 H), 7,43-7,49 (2H), 7,57 (1 H) ppm.

Ejemplo 111 a

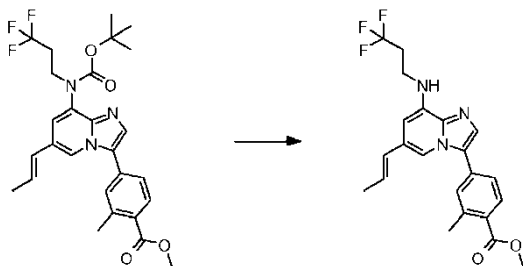
5 Ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico



400 mg (958  $\mu\text{moles}$ ) de 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111 b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 259,3 mg (64%) del compuesto del título.

Ejemplo 111 b

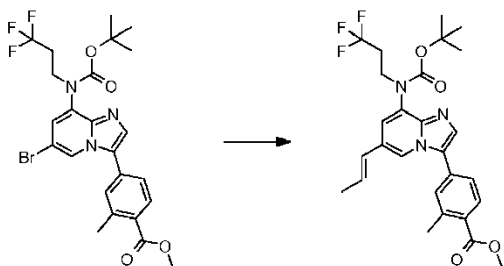
2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato de metilo



522 mg (1,01 mmoles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 403 mg (91%) del compuesto del título.

20 Ejemplo 111 c

4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



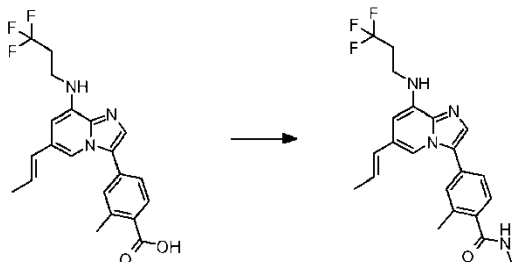
500 mg (899  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 8d se transformaron en analogía

al ejemplo de compuesto intermedio 79c usando ácido (1E)-prop-1-en-1-ilborónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 465 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 112

N,2-dimetil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

5

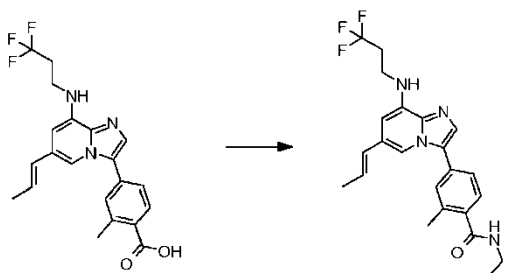


10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,7 mg (84%) del compuesto del título.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,89$  (3H), 2,49-2,62 (2H), 2,53 (3H), 3,04 (3H), 3,63 (2H), 5,29 (1 H), 5,89 (1 H), 6,12-6,32 (3H), 7,37 (1 H), 7,39 (1 H), 7,47 (1 H), 7,49 (1 H), 7,58 (1 H) ppm.

10

## Ejemplo 113

N-etil-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



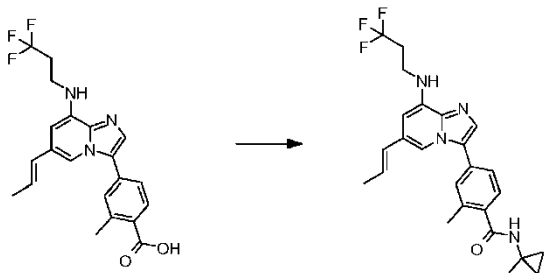
15

10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,4 mg (88%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,28$  (3H), 1,90 (3H), 2,48-2,63 (2H), 2,53 (3H), 3,52 (2H), 3,63 (2H), 5,29 (1 H), 5,82 (1 H), 6,12-6,32 (3H), 7,38 (1 H), 7,39 (1 H), 7,47 (1 H), 7,49 (1 H), 7,58 (1 H) ppm.

## Ejemplo 114

2-Metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida



25



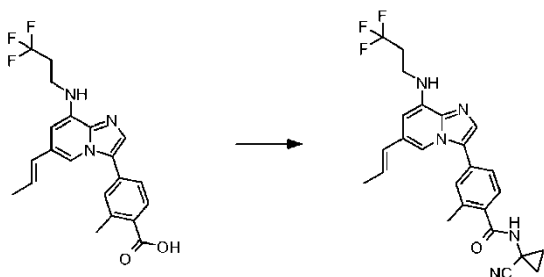
10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,5 mg (93%) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,77 (2H), 0,89 (2H), 1,54 (3H), 1,90 (3H), 2,46-2,63 (2H), 2,51 (3H), 3,63 (2H), 5,26 (1 H), 6,08-6,31 (4H), 7,36 (1 H), 7,38 (1 H), 7,43 (1 H), 7,47 (1 H), 7,56 (1 H) ppm.

## Ejemplo 115

N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

10



10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,4 mg (81%) del compuesto del título.

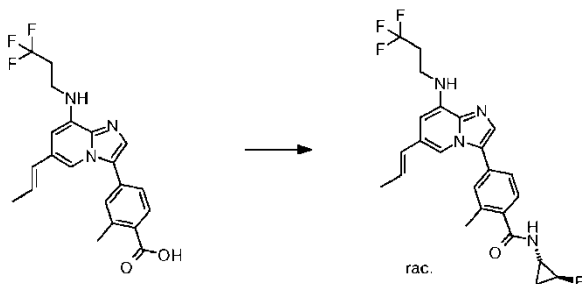
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,39 (2H), 1,68 (2H), 1,90 (3H), 2,48-2,63 (2H), 2,54 (3H), 3,63 (2H), 5,26 (1H), 6,11-6,31 (3H), 6,48 (1H), 7,38 (1H), 7,42 (1H), 7,45 (1H), 7,46 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

## Ejemplo 116

N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

20



10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,5 mg (66%) del compuesto del título.

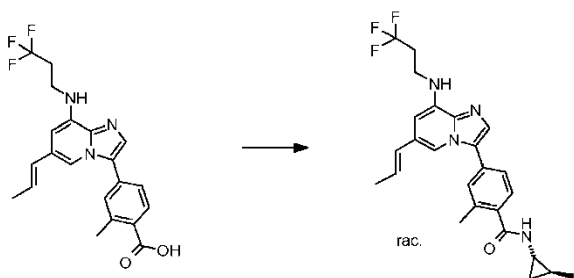
25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,04 (1H), 1,28 (1H), 1,89 (3H), 2,47-2,63 (2H), 2,54 (3H), 3,08 (1H), 3,63 (2H), 4,78 (1H), 5,27 (1H), 6,06 (1H), 6,10-6,32 (3H), 7,39 (1H), 7,40 (1 H), 7,47 (1 H), 7,52 (1 H), 7,58 (1 H) ppm.

## Ejemplo 117

2-Metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida

30

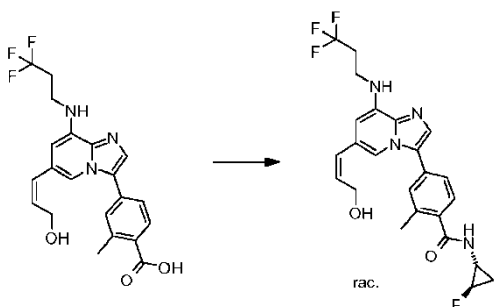


5 10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 111a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1 R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,4 mg (83%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,67 (1H), 0,77 (1H), 1,00 (1H), 1,17 (3H), 1,90 (3H), 2,46-2,65 (2H), 2,52 (3H), 3,63 (2H), 5,26 (1 H), 5,89 (1 H), 6,11-6,30 (3H), 7,36 (1 H), 7,38 (1 H), 7,45 (1 H), 7,47 (1 H), 7,57 (1 H) ppm.

## Ejemplo 118

10 N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

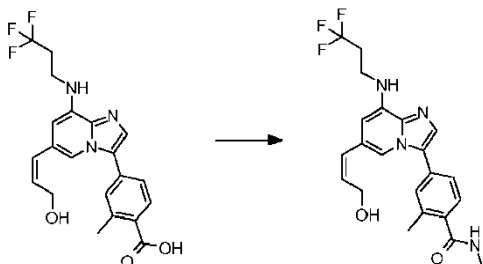


15 10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 108a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,1 mg (71%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,05 (1 H), 1,28 (1 H), 2,48-2,60 (2H), 2,52 (3H), 3,06 (1 H), 3,60 (2H), 4,38 (2H), 4,77 (1H), 5,37 (1H), 5,94 (1H), 6,07 (1H), 6,15 (1H), 6,46 (1H), 7,36 (1 H), 7,40 (1 H), 7,49 (1 H), 7,51 (1 H), 7,66 (1 H), ppm.

## Ejemplo 119

20 4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



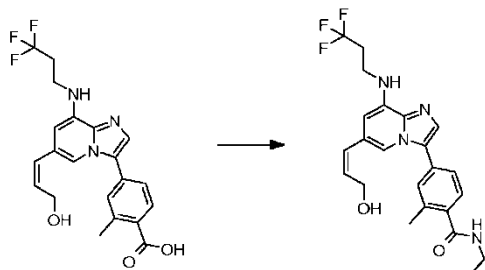
25 10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 108a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,5 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,48-2,61 (2H), 2,50 (3H), 3,02 (3H), 3,59 (2H), 4,37 (2H), 5,41 (1H), 5,90-6,01 (2H), 6,07 (1H),

6,45 (2H), 7,34 (1H), 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,50 (1 H), 7,66 (1 H) ppm.

## Ejemplo 120

N-etil-4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-1-propen-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

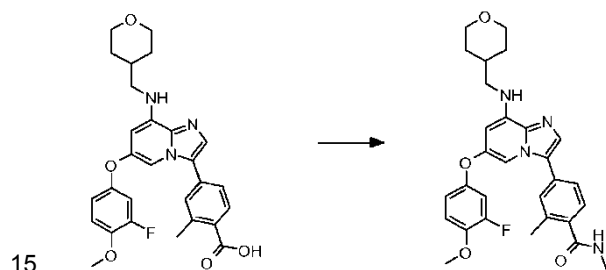


10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-1-propen-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 108a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,0 mg (66%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (3H), 2,48-2,61 (2H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 3,60 (2H), 4,38 (2H), 5,40 (1H), 5,88 (1H), 5,94 (1H), 6,08 (1H), 6,46 (1H), 7,35 (1H), 7,39 (1H), 7,46 (1 H), 7,51 (1 H), 7,66 (1 H) ppm.

## Ejemplo 121

4-{6-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



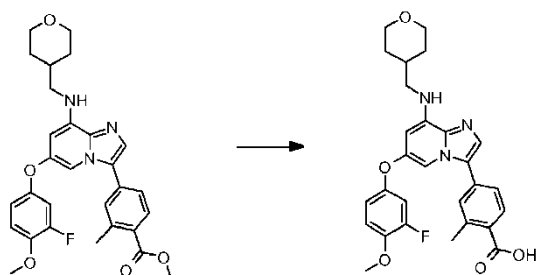
10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,2 mg (76%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,40 (2H), 1,75 (2H), 1,94 (1H), 2,49 (3H), 3,01 (3H), 3,14 (2H), 3,39 (2H), 3,87 (3H), 3,99 (2H), 5,42 (1 H), 5,85 (1 H), 5,97 (1 H), 6,74 (1 H), 6,83 (1 H), 6,90 (1 H), 7,34 (1 H), 7,36 (1 H), 7,44 (1 H), 7,47 (1 H), 7,52 (1 H) ppm.

## Ejemplo 121a

Ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

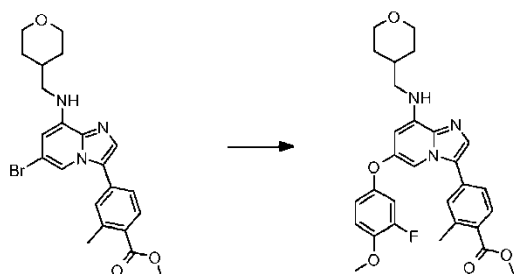
25



- 5 40,9 mg (79  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 31,1 mg (78%) del compuesto del título.

## Ejemplo 121b

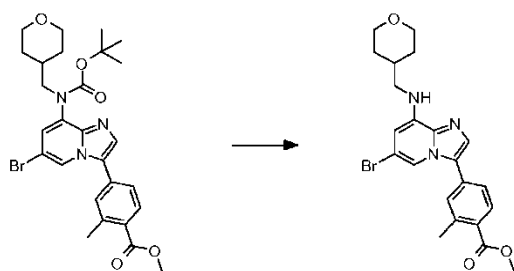
4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 10 373,5 mg (815  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121c se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 40,9 mg (9%) del compuesto del título.

## Ejemplo 121c

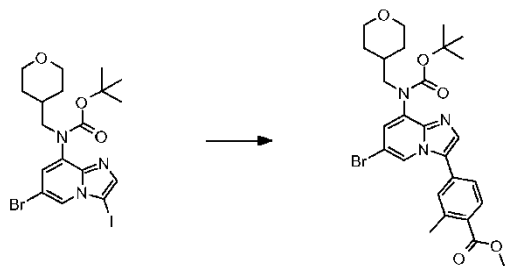
- 15 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo



- 20 581,5 mg (1,04 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121d se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 458 mg (89%) del compuesto del título.

## Ejemplo 121d

4-{6-bromo-8-[(terc-butoxicarbonil)(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo

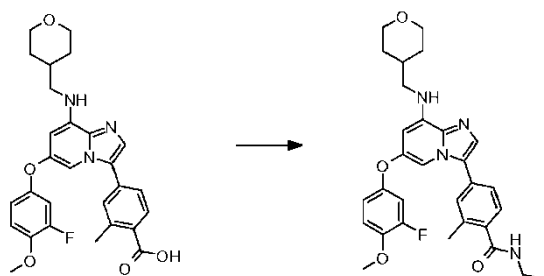


- 5 863 mg (1,61 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 9b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 7b usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 689,4 mg (77%) del compuesto del título.

## Ejemplo 122

N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

10

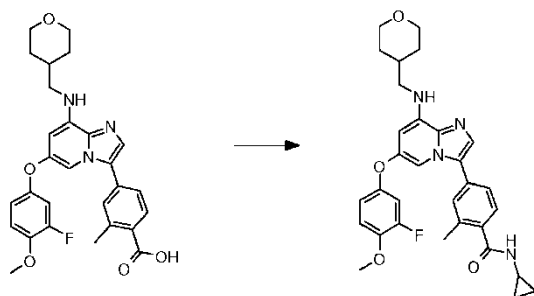


- 15 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,1 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,26 (3H), 1,40 (2H), 1,76 (2H), 1,94 (1H), 2,49 (3H), 3,14 (2H), 3,39 (2H), 3,50 (2H), 3,87 (3H), 4,00 (2H), 5,42 (1H), 5,79 (1H), 5,97 (1H), 6,75 (1H), 6,82 (1H), 6,90 (1H), 7,34 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,47 (1H), 7,52 (1H) ppm.

## Ejemplo 123

- 20 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



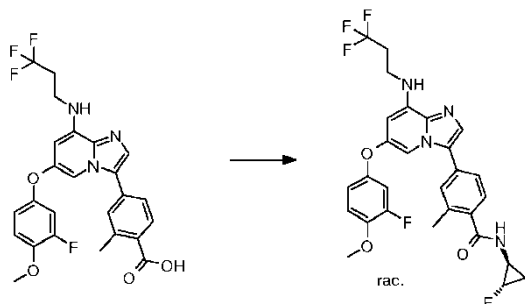
- 25 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 121a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,6 mg

(85%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,63$  (2H), 0,89 (2H), 1,40 (2H), 1,75 (2H), 1,94 (1 H), 2,48 (3H), 2,92 (1H), 3,14 (2H), 3,39 (2H), 3,87 (3H), 3,99 (2H), 5,41 (1H), 5,94 (1H), 5,97 (1H), 6,74 (1H), 6,82 (1H), 6,90 (1H), 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,41 (1H), 7,46 (1H), 7,52 (1 H) ppm.

#### 5 Ejemplo 124

N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



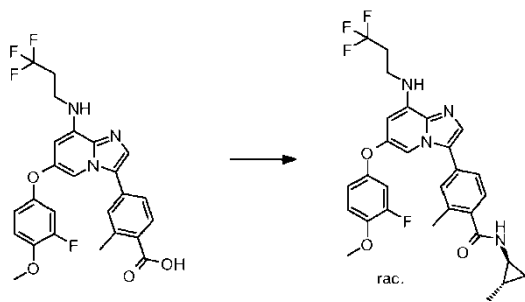
10 20 mg (40  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,9 mg (51%) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DCDCl}_3$ ):  $\delta = 1,03$  (1 H), 1,27 (1 H), 2,46-2,57 (2H), 2,51 (3H), 3,06 (1 H), 3,56 (2H), 3,87 (3H), 4,77 (1H), 5,47 (1H), 5,99 (1H), 6,01 (1H), 6,74 (1H), 6,83 (1 H), 6,91 (1 H), 7,35 (1 H), 7,37 (1 H), 7,48 (1 H), 7,51 (1 H), 7,54 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 125

4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]benzamida

20

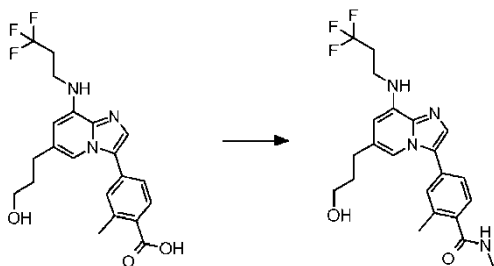


25 20 mg (40  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 106a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando rel-(1R,2R)-2-metilciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,9 mg (47%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,66$  (1H), 0,76 (1H), 0,98 (1H), 1,16 (3H), 2,43-2,57 (2H), 2,48 (3H), 2,60 (1 H), 3,55 (2H), 3,87 (3H), 5,47 (1 H), 5,87 (1 H), 5,99 (1 H), 6,74 (1 H), 6,83 (1H), 6,91 (1H), 7,32 (1H), 7,34 (1H), 7,41 (1H), 7,50 (1H), 7,53 (1H) ppm.

#### Ejemplo 126

30 4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



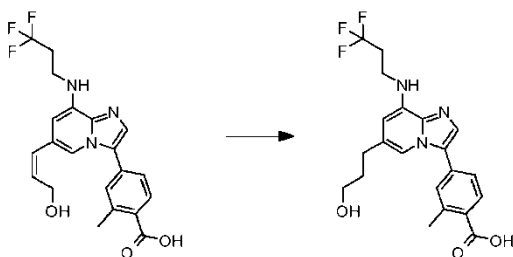
5 10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 126a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,9 mg (67%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 1,84 (2H), 2,46 (3H), 2,54-2,68 (4H), 2,79 (2H), 2,91 (3H), 3,58 (4H), 6,24 (1 H), 7,43-7,51 (4H), 7,66 (1 H) ppm.

Ejemplo 126a

Ácido 4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

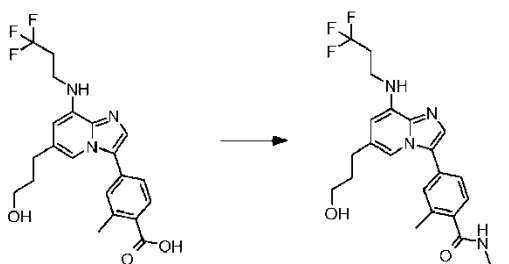
10



15 69,6 mg (166  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[(1Z)-3-hidroxioprop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 108a se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 99c para proporcionar después de tratamiento final y purificación 58,6 mg (84%) del compuesto del título.

Ejemplo 127

N-etil-4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

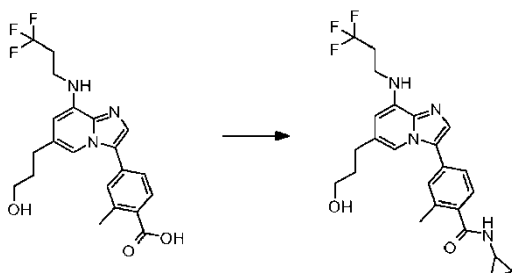


20 10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 126a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,1 mg (95%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 1,23 (3H), 1,84 (2H), 2,46 (3H), 2,54-2,67 (4H), 2,79 (2H), 3,40 (2H), 3,58 (4H), 6,26 (1 H), 7,43-7,49 (3H), 7,50 (1 H), 7,65 (1 H) ppm.

Ejemplo 128

N-ciclopropil-4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

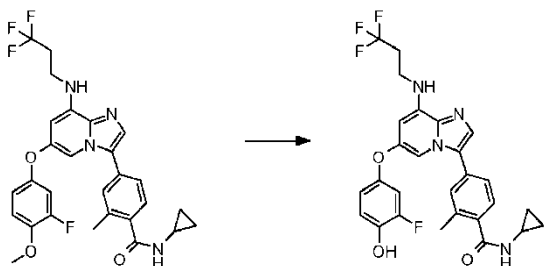


- 5 10 mg (24  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(3-hidroxiopropil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo [1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 126a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,7 mg (89%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,81 (2H), 1,84 (2H), 2,45 (3H), 2,54-2,66 (4H), 2,87 (1 H), 3,52-3,63 (4H), 6,25 (1 H), 7,42-7,48 (3H), 7,50 (1 H), 7,65 (1 H) ppm.

10 Ejemplo 129

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

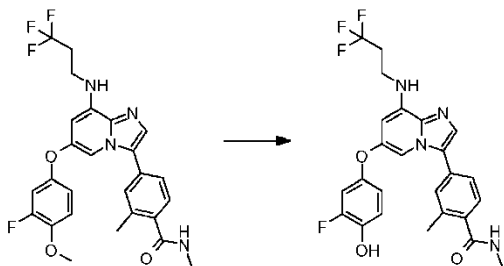


- 15 A una disolución de 15,2 mg (28  $\mu$ moles) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 42 en 2,4 ml de diclorometano se añadieron 89,7  $\mu$ l de una disolución 2 M de tribromuro de boro en diclorometano y la mezcla se agitó a 23°C durante la noche. Una segunda porción de 56  $\mu$ l de disolución 2 M de tribromuro de boro en diclorometano se añadió y se continuó con agitación durante 6 horas adicionales. Se añadió metanol y se eliminaron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía para proporcionar 7,4 mg (47%) del compuesto del título.

- 20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,31 (3H), 2,61 (2H), 2,80 (1H), 3,45 (2H), 6,06 (1H), 6,49 (1H), 6,74 (1H), 6,89 (1H), 6,98 (1H), 7,31-7,47 (4H), 7,59 (1 H), 8,27 (1H), 9,62 (1 H) ppm.

Ejemplo 130

4-{6-(3-Fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



25

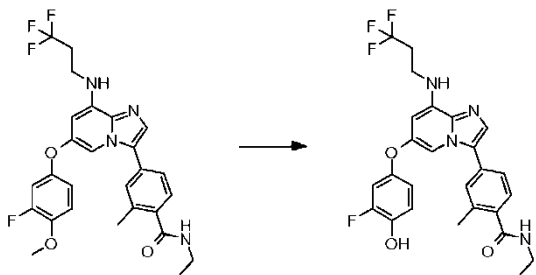


8,8 mg (17  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó según el ejemplo 106 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,3 mg (59%) del compuesto del título.

5  $^1$ H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 2,33 (3H), 2,55-2,67 (2H), 2,72 (3H), 3,45 (2H), 6,06 (1H), 6,50 (1H), 6,75 (1H), 6,89 (1H), 6,98 (1H), 7,36-7,42 (3H), 7,44 (1H), 7,61 (1H), 8,17 (1 H), 9,62 (1 H) ppm.

## Ejemplo 131

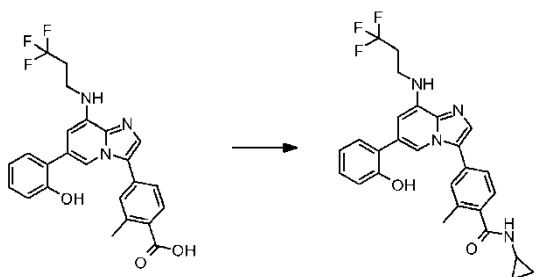
N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



10 11,8 mg (22  $\mu$ moles) de N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 107 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,8 mg (48%) del compuesto del título.  $^1$ H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 1,08 (3H), 2,33 (3H), 2,53-2,70 (2H), 3,22 (2H), 3,45 (2H), 6,07 (1H), 6,50 (1H), 6,75 (1H), 6,89 (1H), 6,98 (1H), 7,35-7,44 (4H), 7,60 (1H), 8,23 (1 H), 9,62 (1 H) ppm.

## 15 Ejemplo 132

N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

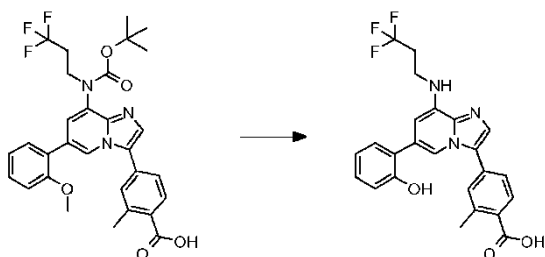


20 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 132a se transformaron en analogía al ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,7 mg (67%) del compuesto del título.

$^1$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 0,63 (2H), 0,87 (2H), 2,35-2,53 (2H), 2,39 (3H), 2,90 (1H), 3,55 (2H), 5,30 (1H), 5,33 (1H), 6,21 (1H), 6,30 (1H), 6,98 (1H), 7,05 (1H), 7,22-7,35 (4H), 7,40 (1 H), 7,81 (1 H) ppm.

## 25 Ejemplo 132a

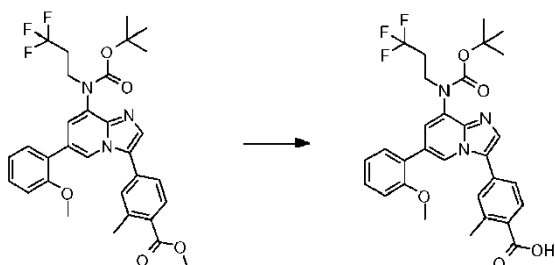
Ácido 4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



- 5 241 mg (423  $\mu$ moles) de ácido 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 132b se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 157 mg (77%) del compuesto del título.

## Ejemplo 132b

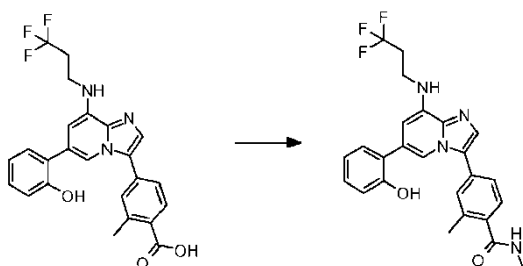
Ácido 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



- 10 524 mg (máx. 899  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 79c se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 360 mg (67%) del compuesto del título.

## Ejemplo 133

- 15 4-{6-(2-Hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

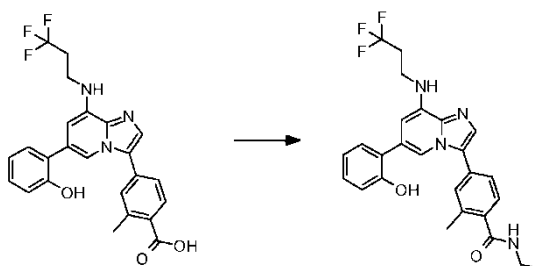


- 20 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 132a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,4 mg (59%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,38-2,54 (2H), 2,41 (3H), 3,00 (3H), 3,57 (2H), 5,30 (1 H), 5,34 (1 H), 6,08 (1 H), 6,30 (1 H), 6,98 (1 H), 7,04 (1 H), 7,23-7,32 (3H), 7,36 (1 H), 7,42 (1 H), 7,82 (1 H) ppm.

## Ejemplo 134

N-etil-4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

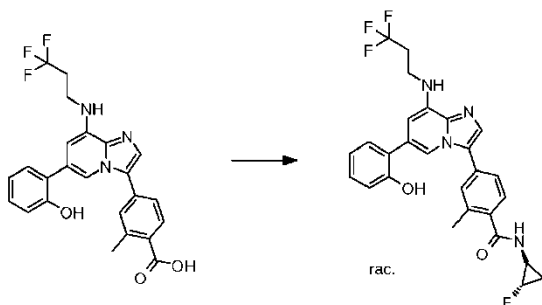


5 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 132a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,2 mg (47%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,25 (3H), 2,38-2,55 (2H), 2,42 (3H), 3,49 (2H), 3,57 (2H), 5,35 (1H), 5,97 (1H), 6,28 (1H), 6,99 (1H), 7,04 (1H), 7,22-7,33 (4H), 7,38 (1H), 7,45 (1 H), 7,81 (1 H) ppm.

## Ejemplo 135

10 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzamida

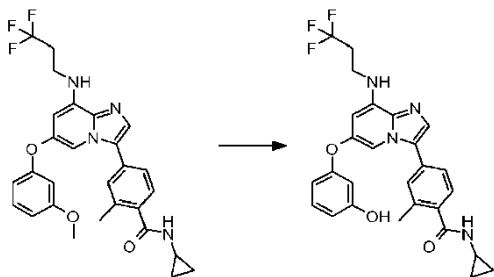


15 10 mg (22  $\mu$ moles) de ácido 4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 132a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,1 mg (52%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,05 (1 H), 1,25 (1 H), 2,28-2,56 (2H), 2,45 (3H), 3,04 (1 H), 3,57 (2H), 4,75 (1H), 5,36 (1H), 6,18 (1H), 6,28 (1H), 6,95-7,11 (2H), 7,23-7,36 (4H), 7,38-7,50 (2H), 7,83 (1H) ppm.

## Ejemplo 136

20 N-ciclopropil-4-((3-hidroxifenoxi)-8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzamida



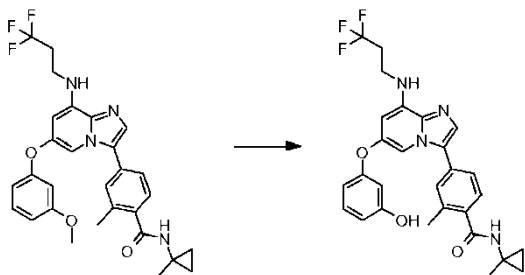
25 18,8 mg (36  $\mu$ moles) de N-ciclopropil-4-((3-metoxifenoxi)-8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 52 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,1 mg (47%) del compuesto del título.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0,49 (2H),

0,65 (2H), 2,32 (3H), 2,52-2,70 (2H), 2,79 (1H), 3,46 (2H), 6,09 (1 H), 6,39 (1 H), 6,42-6,48 (2H), 6,51 (1 H), 7,09 (1 H), 7,34 (1 H), 7,40 (1 H), 7,41 (1 H), 7,53 (1 H), 7,62 (1 H), 8,26 (1 H), 9,49 (1 H) ppm.

## Ejemplo 137

4-{6-(3-Hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

5



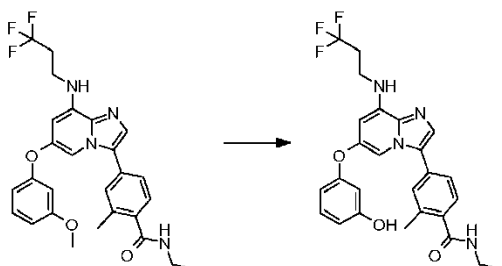
12,8 mg (24  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida que se preparó según el ejemplo 54 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,1 mg (39%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 0,55 (2H), 0,68 (2H), 1,35 (3H), 2,31 (3H), 2,61 (2H), 3,45 (2H), 6,08 (1 H), 6,39 (1 H), 6,43-6,48 (2H), 6,51 (1 H), 7,09 (1 H), 7,31 (1 H), 7,38 (1 H), 7,40 (1 H), 7,52 (1 H), 7,61 (1 H), 8,41 (1 H), 9,49 (1 H) ppm.

## Ejemplo 138

N-etil-4-{6-(3-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

15

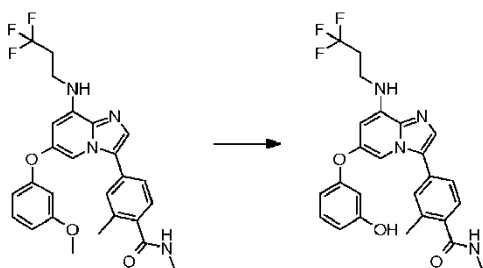


20,5 mg (40  $\mu$ moles) de N-etil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo 56 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 12,1 mg (58%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,08 (3H), 2,34 (3H), 2,53-2,70 (2H), 3,22 (2H), 3,46 (2H), 6,09 (1 H), 6,40 (1 H), 6,42-6,48 (2H), 6,51 (1 H), 7,09 (1 H), 7,34-7,46 (3H), 7,54 (1 H), 7,62 (1 H), 8,22 (1 H), 9,49 (1 H) ppm.

## Ejemplo 139

4-{6-(3-Hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

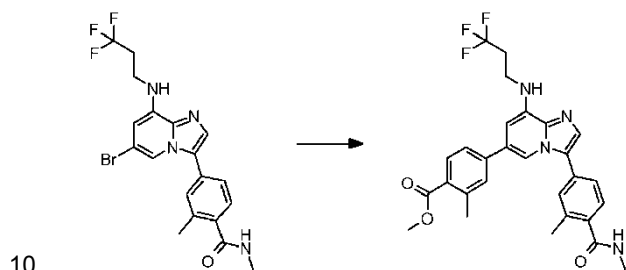


22,4 mg (45  $\mu$ moles) de 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó según el ejemplo 55 se transformaron en analogía al ejemplo 129 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,7 mg (31%) del compuesto del título.

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d6):  $\delta$ = 2,34 (3H), 2,53-2,68 (2H), 2,72 (3H), 3,45 (2H), 6,08 (1H), 6,39 (1 H), 6,44 (1 H), 6,46 (1 H), 6,54 (1 H), 7,09 (1 H), 7,38-7,45 (3H), 7,55 (1 H), 7,63 (1H), 8,18 (1 H), 9,51 (1 H) ppm.

Ejemplo 140

2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoato de metilo

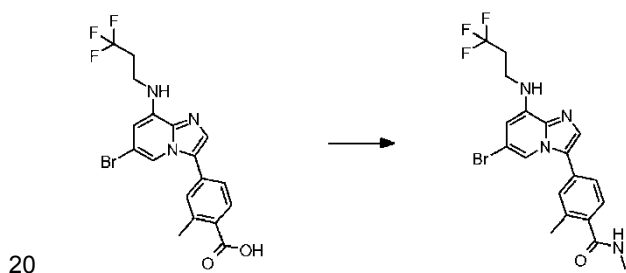


408 mg (905  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 140a se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 79c usando ácido [4-(metoxicarbonyl)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 356 mg (68%) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO-d6):  $\delta$ = 2,38 (3H), 2,56 (3H), 2,62-2,78 (2H), 2,74 (3H), 3,59 (2H), 3,80 (3H), 6,40 (1 H), 6,50 (1 H), 7,45 (1 H), 7,50-7,66 (5H), 7,87 (1 H), 7,97 (1 H), 8,22 (1 H) ppm.

Ejemplo 140a

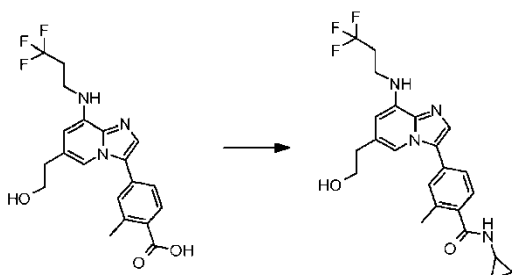
4-{6-Bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida



400 mg (904  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42b se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 409 mg (99%) del compuesto del título.

Ejemplo 141

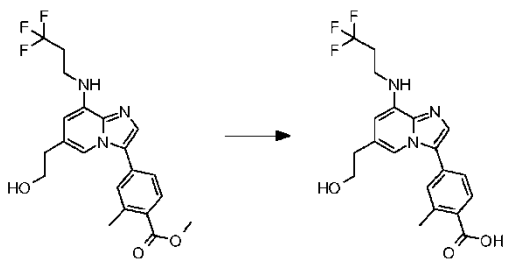
25 N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxi-etil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2-hidroxiethyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 141a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10 mg (91%) del compuesto del título.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,81 (2H), 2,45 (3H), 2,60 (2H), 2,74 (2H), 2,86 (1H), 3,60 (2H), 3,78 (2H), 6,27 (1H), 7,42-7,54 (4H), 7,70 (1H), ppm.

## Ejemplo 141a

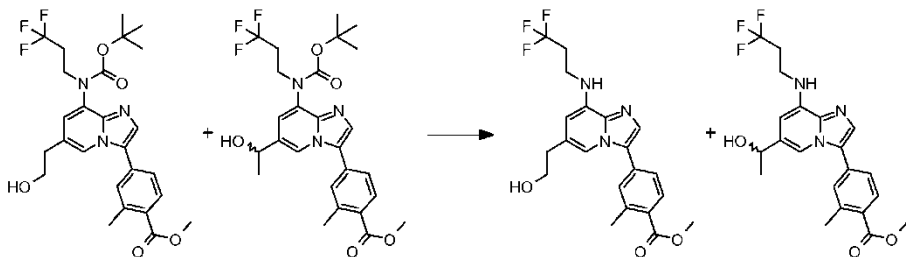
Ácido 4-{6-(2-hidroxiethyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico



23,6 mg (56  $\mu$ moles) de 4-{6-(2-hidroxiethyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 141b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final 21 mg (83%) del compuesto del título.

## Ejemplo 141b

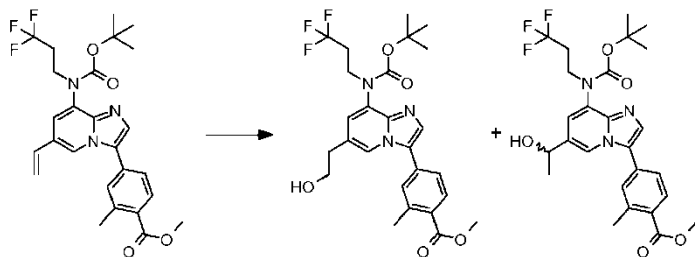
4-{6-(2-hidroxiethyl)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo (A) y 4-{6-[(1RS)-1-hidroxiethyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo (B)



218 mg (418  $\mu$ moles) de una mezcla de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-hidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo y 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(1RS)-1-hidroxiethyl]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se prepararon según el ejemplo de compuesto intermedio 141c se transformaron en analogía al ejemplo 7 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 23,6 mg (13%) del compuesto del título A y 34,9 mg (20%) del compuesto del título B.

## Ejemplo 141c

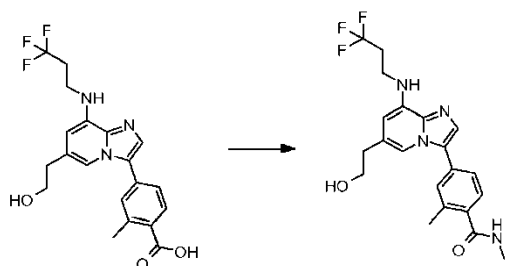
4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-(2-hidroxiethyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo (A) y 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-[(1RS)-1-hidroxiethyl]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo (B)



- 5 A una disolución de 217 mg (431  $\mu$ moles) de 4-{8-[(terc-butoxicarbonil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 92c en 7,4 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2,16 ml de una disolución 1 M de borano-tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante dos días a 23°C. Después de enfriamiento a 3°C, se añadieron 325  $\mu$ l de agua y 325  $\mu$ L de disolución de peróxido de hidrógeno (30% en agua) y se continuó con agitación a 23°C durante dos horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación del disolvente el producto bruto que contenía una mezcla del compuesto del título se usó sin purificación.

## Ejemplo 142

4-{6-(2-Hidroxietil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

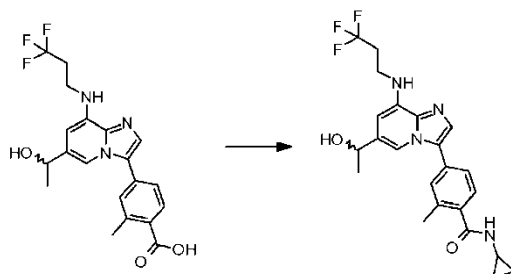


- 15 10 mg (25  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-(2-hidroxietil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 141a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,2 mg (79%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 2,46 (3H), 2,60 (2H), 2,74 (2H), 2,91 (3H), 3,60 (2H), 3,78 (2H), 6,27 (1H), 7,45-7,51 (4H), 7,71 (1H) ppm.

## 20 Ejemplo 143

N-ciclopropil-4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



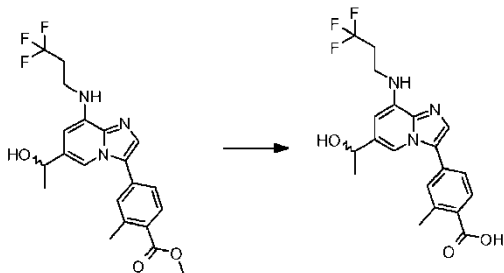
- 25 11 mg (27  $\mu$ moles) de ácido 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 143a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,7 mg (97%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0,62$  (2H),  $0,81$  (2H),  $1,46$  (3H),  $2,45$  (3H),  $2,52$ - $2,69$  (2H),  $2,86$  (1H),  $3,61$  (2H),  $4,79$  (1H),  $6,32$  (1H),  $7,43$ - $7,49$  (3H),  $7,52$  (1H),  $7,82$  (1H) ppm.

## Ejemplo 143a

Ácido 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico

5

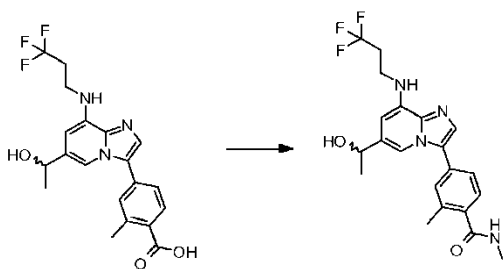


34,9 mg (83  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 141 b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final 34,1 mg de los compuestos del título que se usó sin más purificación.

10

## Ejemplo 144

4-{6-[(1RS)-1-Hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

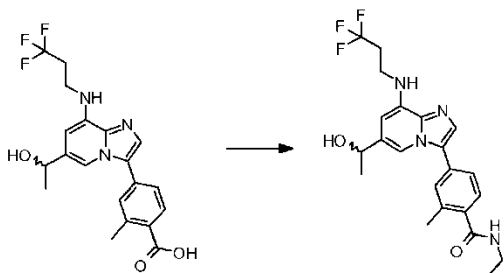


15 11 mg (27  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 143a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,5 mg (63%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,46$  (3H),  $2,46$  (3H),  $2,53$ - $2,69$  (2H),  $2,91$  (3H),  $3,61$  (2H),  $4,80$  (1 H),  $6,32$  (1 H),  $7,44$ - $7,55$  (4H),  $7,83$  (1 H) ppm.

20 Ejemplo 145

N-etil-4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



11 mg (27  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-

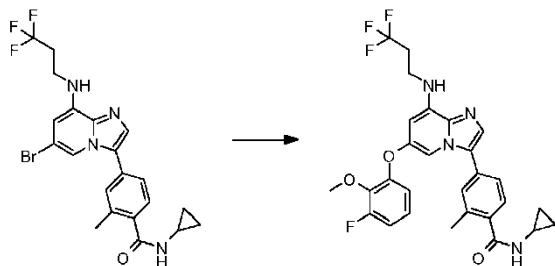


metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 143a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,4 mg (97%) del compuesto del título.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,23$  (3H), 1,46 (3H), 2,46 (3H), 2,52-2,69 (2H), 3,40 (2H), 3,61 (2H), 4,80 (1 H), 6,33 (1 H), 7,45-7,55 (4H), 7,83 (1 H) ppm.

Ejemplo 146

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

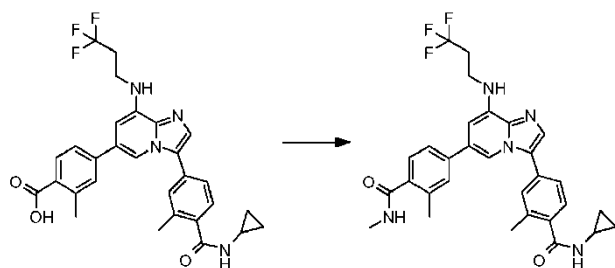


10 50 mg (104  $\mu\text{moles}$ ) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42a se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 6-1 usando 3-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,0 mg (16%) del compuesto del título.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,62$  (2H), 0,89 (2H), 2,43-2,58 (2H), 2,47 (3H), 2,91 (1H), 3,56 (2H), 3,97 (3H), 5,49 (1H), 5,92 (1H), 6,03 (1H), 6,73 (1H), 6,86-6,98 (2H), 7,31 (1 H), 7,33 (1 H), 7,40 (1 H), 7,48 (1 H), 7,53 (1 H) ppm.

Ejemplo 147

4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N,2-dimetilbenzamida



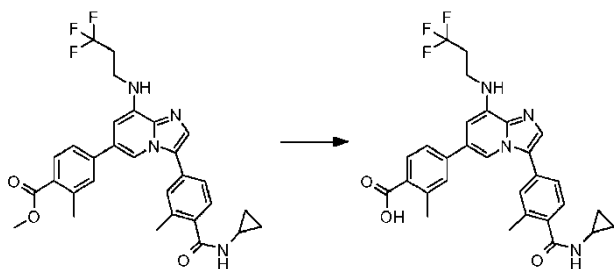
20 10 mg (19  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,3 mg (86%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0,63$  (2H), 0,82 (2H), 2,44 (3H), 2,46 (3H), 2,57-2,72 (2H), 2,88 (1H), 2,90 (3H), 3,68 (2H), 6,51 (1H), 7,37-7,52 (6H), 7,56 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo 147a

Ácido metilbenzoico 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-

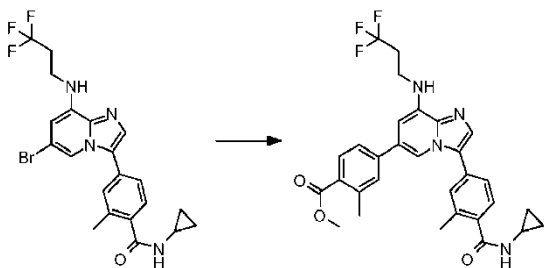
30



5 363 mg (659  $\mu$ moles) de 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147b se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 265 mg (67%) del compuesto del título.

## Ejemplo 147b

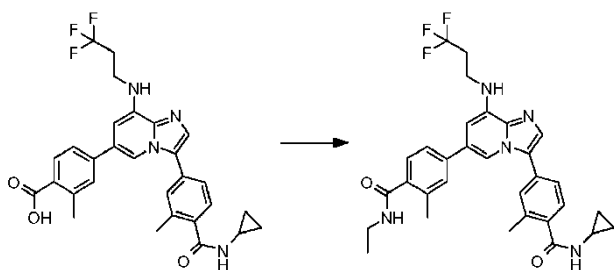
4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoato de metilo



10 437 mg (907  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 42a se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 79c usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento final y purificación 397 mg (72%) del compuesto del título.

## 15 Ejemplo 148

4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N-etil-2-metilbenzamida

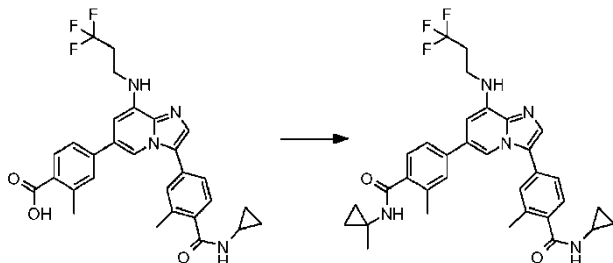


20 10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,4 mg (94%) del compuesto del título.

25  $^1$ H-RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta$ = 0,63 (2H), 0,82 (2H), 1,22 (3H), 2,44 (3H), 2,46 (3H), 2,55-2,73 (2H), 2,88 (1 H), 3,39 (2H), 3,68 (2H), 6,52 (1 H), 7,37-7,52 (6H), 7,56 (1 H), 7,90 (1 H) ppm.

## Ejemplo 149

4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

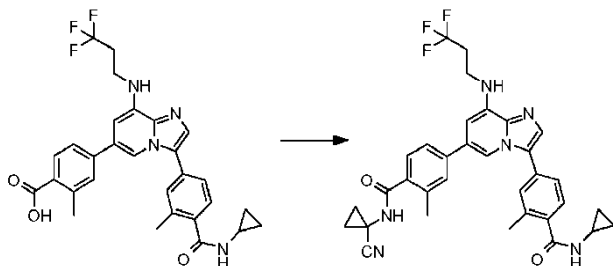


5 10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido -4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3 trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9,1 mg (83%) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,64 (2H), 0,76 (2H), 0,82-0,94 (4H), 1,52 (3H), 2,49 (3H), 2,51 (3H), 2,58 (2H), 2,94 (1H), 3,67 (2H), 5,51 (1H), 6,00 (1H), 6,08 (1H), 6,32 (1H), 7,28-7,43 (5H), 7,47 (1H), 7,54 (1H), 7,81 (1H) ppm.

#### Ejemplo 150

4-(6-{4-[(1-cianociclopropil)carbamoil]-3-metilfenil}-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



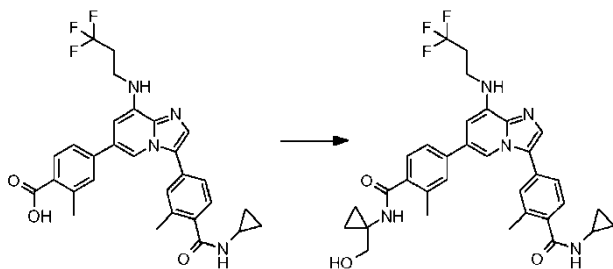
15 10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,3 mg (45%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,81 (2H), 1,34 (2H), 1,57 (2H), 2,45 (6H), 2,64 (2H), 2,87 (1H), 3,67 (2H), 6,51 (1H), 7,39-7,57 (7H), 7,90 (1H) ppm.

#### Ejemplo 151

4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metilbenzamida

25



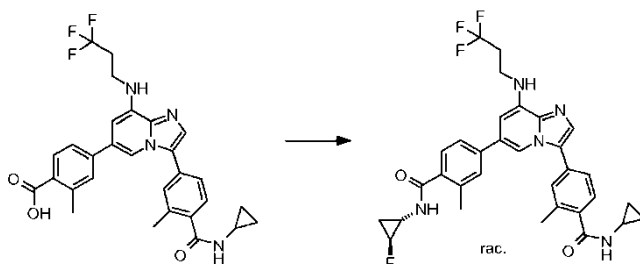
10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-(hidroximetil)ciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,0 mg (59%) del compuesto del título.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,63 (2H), 0,82 (2H), 0,86-0,92 (4H), 2,44 (3H), 2,46 (3H), 2,56-2,73 (2H), 2,88 (1H), 3,63-3,74 (4H), 6,51 (1 H), 7,39-7,52 (6H), 7,56 (1H), 7,89 (1 H) ppm.

Ejemplo 152

4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida

10



10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,7 mg (58%) del compuesto del título.

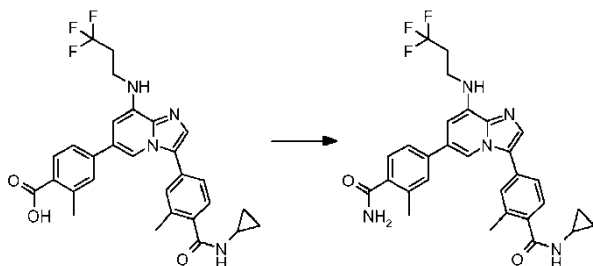
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,62 (2H), 0,81 (2H), 1,05 (1 H), 1,18 (1 H), 2,44 (3H), 2,45 (3H), 2,64 (2H), 2,86 (2H), 3,67 (2H), 4,69 (1 H), 6,51 (1 H), 7,40 (1 H), 7,42 (1 H), 7,43-7,51 (4H), 7,55 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo 153

4-{6-(4-carbamoil-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

20



10 mg (19  $\mu$ moles) de ácido 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 147a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando amoníaco (0,5 M en dioxano) para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,7 mg (83%) del compuesto del título.

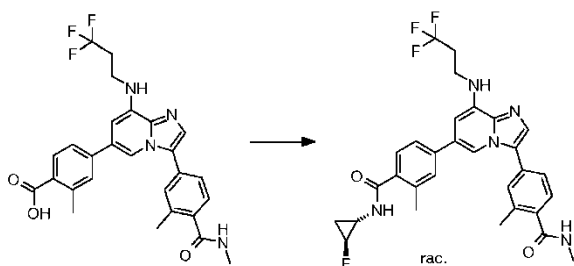
25

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,63 (2H), 0,82 (2H), 2,48 (3H), 2,49 (3H), 2,55-2,73 (2H), 2,88 (1H), 3,68 (2H), 6,52 (1H), 7,41-7,53 (6H), 7,56 (1H), 7,91 (1H) ppm.

Ejemplo 154

4-{6-(4-[[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil]-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

30

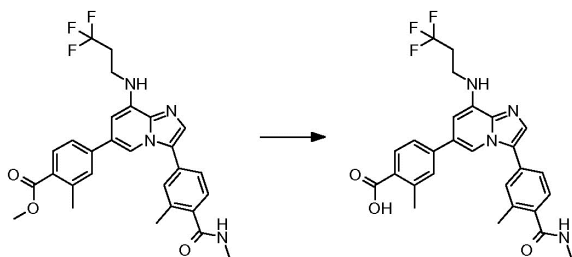


- 5 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,1 mg (61 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,04$  (1 H), 1,27 (1 H), 2,52-2,64 (2H), 2,52 (6H), 3,02-3,09 (1 H), 3,03 (3H), 3,67 (2H), 4,76 (1H), 5,42 (1H), 5,90 (1H), 6,07 (1H), 6,32 (1H), 7,33 (1 H), 7,35 (1 H), 7,38-7,47 (3H), 7,50 (1 H), 7,55 (1 H), 7,83 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 154a

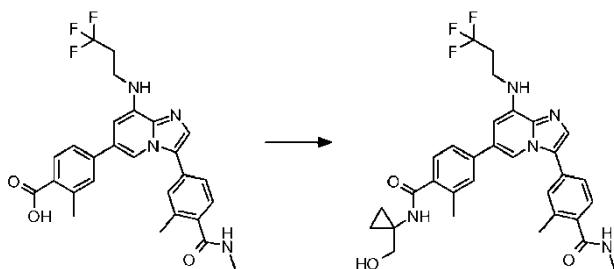
- 10 Ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico



- 15 322 mg (614  $\mu$ moles) de 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoato de metilo que se preparó según el ejemplo 140 se transformaron en analogía al ejemplo de compuesto intermedio 8b para proporcionar después de tratamiento final y purificación 249 mg (72%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 155

4-{6-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamoil}-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida

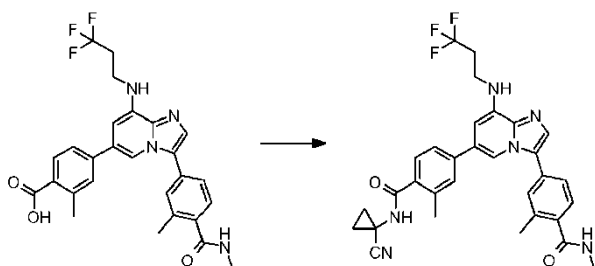


5 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-(hidroximetil)ciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,5 mg (63%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 0,87 (4H), 2,43 (3H), 2,46 (3H), 2,58-2,71 (2H), 2,91 (3H), 3,64-3,71 (4H), 6,50 (1H), 7,38-7,45 (3H), 7,50 (3H), 7,55 (1H), 7,90 (1H) ppm.

## Ejemplo 156

10 4-(6-{4-[(1-cianociclopropil)carbamoil]-3-metilfenil}-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida

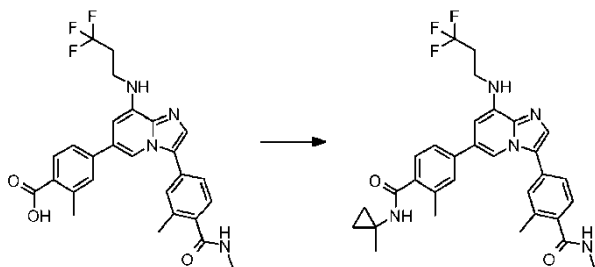


15 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,0 mg (53%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 1,34 (2H), 1,57 (2H), 2,45 (3H), 2,46 (3H), 2,56-2,72 (2H), 2,91 (3H), 3,67 (2H), 6,50 (1H), 7,38-7,52 (6H), 7,56 (1H), 7,91 (1H) ppm.

## Ejemplo 157

20 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzamida

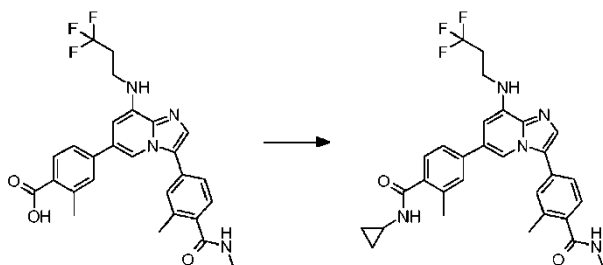


25 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento final y purificación 5,2 mg (47%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,76$  (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,43-2,68 (2H), 2,49 (3H), 2,52 (3H), 3,04 (3H), 3,66 (2H), 5,82 (1H), 5,91 (1H), 6,10 (1H), 6,34 (1H), 7,28-7,43 (5H), 7,50 (1 H), 7,54 (1 H), 7,81 (1 H) ppm.

## Ejemplo 158

5 4-{6-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida

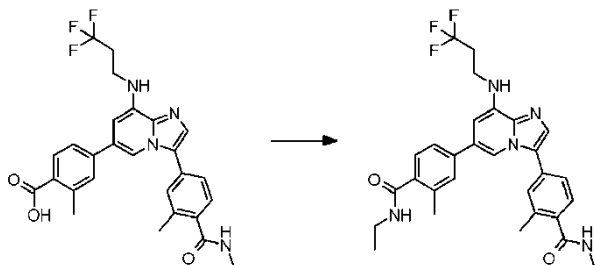


10 10 mg (20  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,4 mg (65%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,63$  (2H), 0,89 (2H), 2,44-2,65 (2H), 2,50 (3H), 2,51 (3H), 2,91 (1 H), 3,04 (3H), 3,66 (2H), 5,43 (1 H), 5,89-6,02 (2H), 6,32 (1 H), 7,27-7,43 (5H), 7,49 (1 H), 7,54 (1 H), 7,82 (1 H) ppm.

## Ejemplo 159

15 4-{6-[4-(etilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida

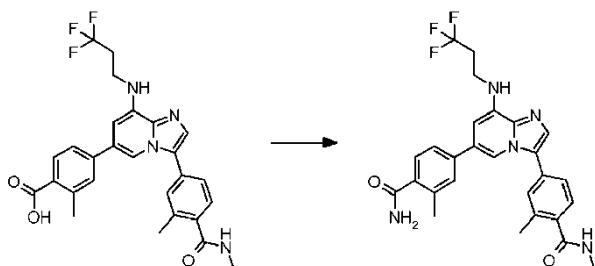


20 10 mg (20  $\mu\text{moles}$ ) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,6 mg (69%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,26$  (3H), 2,49-2,65 (2H), 2,51 (6H), 3,04 (3H), 3,50 (2H), 3,67 (2H), 5,44 (1 H), 5,81 (1 H), 5,94 (1 H), 6,34 (1 H), 7,30-7,45 (5H), 7,49 (1 H), 7,55 (1 H), 7,83 (1 H) ppm.

## Ejemplo 160

25 4-{6-[4-carbamoil-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida



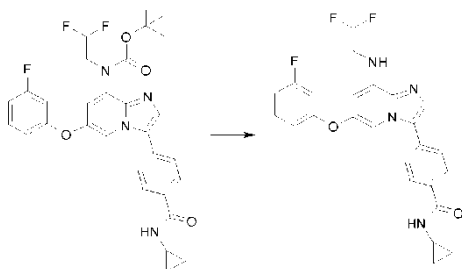
- 5 10 mg (20  $\mu$ moles) de ácido 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoico que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 154a se transformaron en analogía al ejemplo 8 usando amoníaco (0,5 M en dioxano) para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,3 mg (60%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ = 2,46 (3H), 2,48 (3H), 2,55-2,72 (2H), 2,91 (3H), 3,67 (2H), 6,51 (1H), 7,41-7,52 (6H), 7,56 (1H), 7,91 (1 H) ppm.

#### Ejemplo 161

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

10

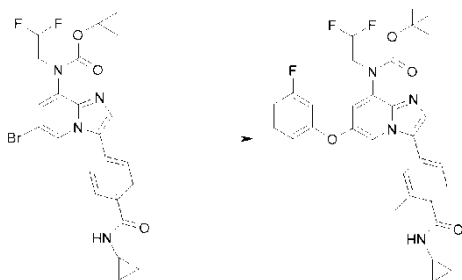


A una disolución de 174,18 mg (0,3 mmoles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamoato de terc-butilo en 1,0 ml de DCM se añadieron 3 ml de TFA y 200  $\mu$ L de agua y se agitó la mezcla durante 1 h durante la noche.

- 15 Después de evaporación, se purificó el residuo por HPLC para proporcionar 36 mg (24 %) del compuesto del título. UPLC MS: TR = 1,18 min; m/z (ES+) 481,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida = 480,5.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,43-0,54 (2H), 0,60-0,70 (2H), 2,33 (3H), 2,79 (1H), 3,60-3,81 (3H), 6,32 (1H), 6,66 (1H), 6,81-6,94 (3H), 7,29-7,40 (2H), 7,40-7,50 (2H), 7,63-7,75 (2H), 8,28 (1H).

#### Ejemplo 161 a

- 20 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamoato de terc-butilo



- 25 A una disolución de 164,83 mg (0,3 mmoles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamoato de terc-butilo en 4,0 ml de dioxano se añadieron 782 mg (2,4 mmoles) de carbonato de cesio, 11,88 mg (0,12 mmoles) de cloruro de cobre (I) y 12,37 mg (0,12 mmoles) de dimetilglicina y la mezcla se agitó durante 1 h a 160°C. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se usó en la etapa a continuación sin



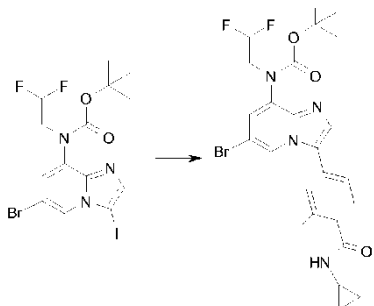
más purificación.

UPLC MS: TR = 1,37 min; m/z (ES+) 581,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 580,6.

Ejemplo 161b

{6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

5



10

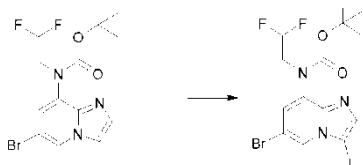
A una disolución de 3,5 g (6,97 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo en 100 ml de THF se añadieron 2,29 g (10,46 mmoles) de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico, 0,569 g (0,697 mmoles) de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> y 20,91 ml (20,91 mmoles, disolución acuosa 1 M) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 2 h a 55°C para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 2,41 g (62,9 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,28 min; m/z (ES+) 550,46 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 549,4. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 0,46-0,55 (2H), 0,62-0,71 (2H), 1,33 (10H), 2,37 (3H), 2,76-2,87 (1H), 4,17 (2H), 7,38-7,45 (2H), 7,48-7,57 (2H), 7,79 (1H), 8,34 (1 H), 8,56 (1 H).

15

Ejemplo 161c

(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo



20

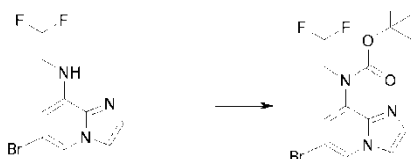
A una disolución de 5,9 g (15,68 mmoles) de (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo en 80 ml de DMF se añadieron 17,64 g (78,41 mmoles) de 1-yodopirrolidin-2,5-diona y la mezcla se agitó durante 2 h a 40°C para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 5,91 g (80 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,39 min; m/z (ES+) 503,1 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 502,1. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,29 (10H), 4,12 (2H), 7,45 (1H), 7,72 (1H), 8,43 (1H).

25

Ejemplo 161d

(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo



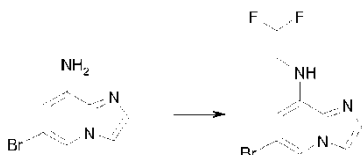
A una disolución de 5,39 g (19,52 mmoles) de 6-bromo-N-(2,2-difluoroetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina en 250 ml de

THF se añadieron 19,76 g (27 ml, 195,23 mmoles) de TEA, 0,48 g (3,9 mmoles) de DIPEA y una disolución de 29,82 g (136,66 mmoles) de dicarbonato de di-terc-butilo en 50 ml de THF y la mezcla se agitó durante 48 h a 40°C para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 7,42 g (94,2 %) del compuesto del título.

5 UPLC MS: TR = 1,20 min; m/z (ES+) 377,2 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 376,2. 1 H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,22-1,40 (10H), 4,14 (2H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,94 (1 H), 8,86 (1 H).

Ejemplo 161e

6-bromo-N-(2,2-difluoroetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina

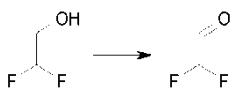


10 A una disolución de 8,00 g (100 mmoles) de difluoroacetaldehído recién preparado en 560 ml de DCM se añadieron 5,30 g (25 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina, 26,49 g (125 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio y 28,5 g (18,56 ml, 250 mmoles) de TFA y la mezcla se agitó durante 72 h a ta para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 4,0 g (58 %) del compuesto del título.

15 UPLC MS: TR = 0,71 min; m/z (ES+) 277,1 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 276,1. 1 H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 3,69 (2H), 6,36 (1 H), 6,54 (1 H), 7,41 (1 H), 7,77 (1 H), 8,10 (1H).

Ejemplo 161f

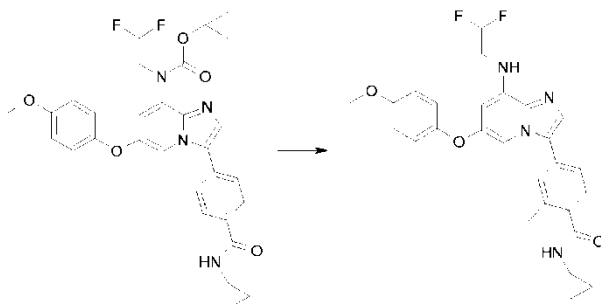
difluoroacetaldehído



20 A una disolución de 13,96 g (110 mmoles) de cloruro de oxalilo en 280 ml de DCM se añadieron gota a gota a -78°C 52,28 ml (220 mmoles) de DMSO. Después de agitación durante 2 min, se añadieron lentamente 8,21 g (100 mmoles) de 2,2-difluoroetanol en 283 ml de DCM y la mezcla se agitó durante 1 h a -78°C, se añadieron 30,35 g (300 mmoles) de TEA y se dejó que la mezcla fuera a ta durante 90 min para proporcionar el compuesto del título en disolución, que se usó sin más tratamiento final en la etapa a continuación.

25 Ejemplo 162

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

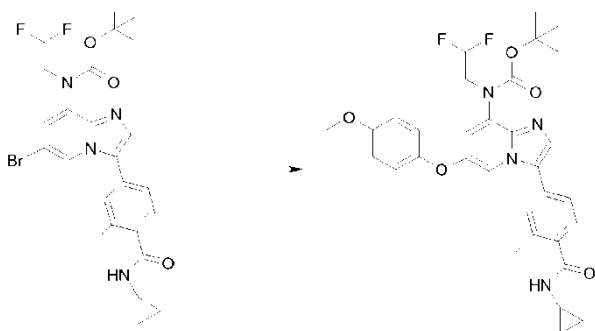


30 178 mg (300 μmoles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 162a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 6,3 mg (3%) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,11 min; m/z (ES+) 493,5 [MH+]; MW requerida= 492,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 0,44-0,54 (2H), 0,61-0,69 (2H), 2,30 (3H), 2,79 (1H), 3,65 (3H), 3,67-3,71 (3H), 6,49 (1H), 6,52-6,59 (1H), 6,75-6,80 (2H), 6,87-6,94 (2H), 7,00-7,06 (2H), 7,32-7,42 (2H), 7,74 (1H), 8,29 (1H)

## Ejemplo 162a

- 5 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

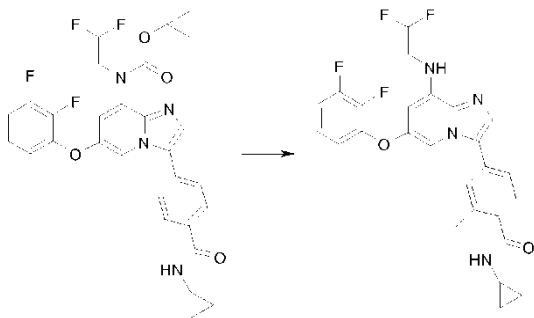


- 10 165 mg (300 μmoles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 4-metoxifenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,34 min; m/z (ES+) 593,6 [MH+]; MW requerida= 592,6.

## Ejemplo 163

- 15 N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

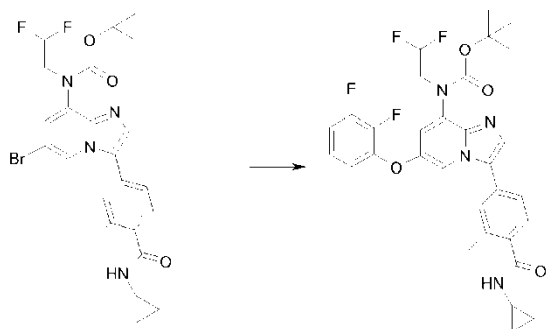


- 20 179 mg (300 μmoles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 163a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 17,9 mg (11 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,25 min; m/z (ES+) 499,5 [MH+]; MW requerida= 498,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 0,44-0,54 (2H), 0,60-0,70 (2H), 2,33 (3H), 2,79 (1H), 3,63-3,81 (3H), 6,39-6,44 (1H), 6,67-6,74 (1H), 6,93 (1H), 7,05-7,21 (2H), 7,32-7,39 (1H), 7,40-7,47 (2H), 7,71 (2H), 8,29 (1H)

- 25 Ejemplo 163a

{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

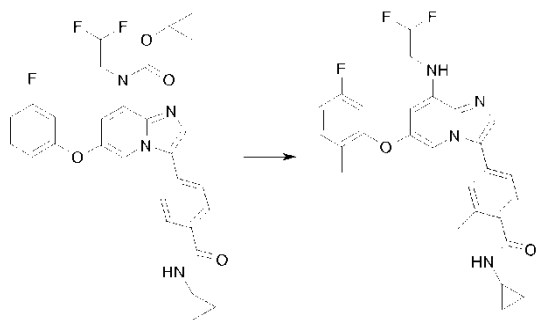


5 165 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoi)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,37 min; m/z (ES+) 599,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 598,6.

#### Ejemplo 164

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



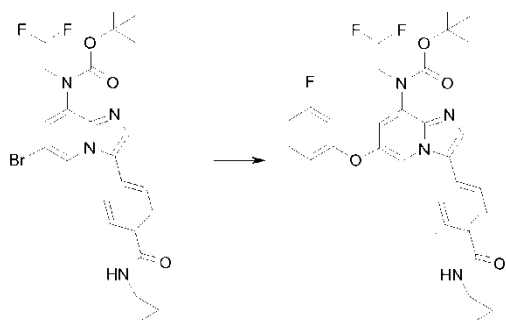
10

179 mg (300  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoi)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 164a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 19,6 mg (13 %) del compuesto del título.

15 UPLC MS: TR = 1,30 min; m/z (ES+) 495,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 494,5. 1 H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,44-0,52 (2H), 0,60-0,69 (2H), 2,20 (3H), 2,31 (3H), 2,79 (1H), 3,71 (3H), 6,30-6,35 (1H), 6,65 (1H), 6,74 (1H), 6,84 (1H), 7,23-7,31 (1H), 7,32-7,37 (1H), 7,37-7,44 (2H), 7,50 (1H), 7,67 (1H), 8,28 (1H).

#### Ejemplo 164a

20 {3-[4-(ciclopropilcarbamoi)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

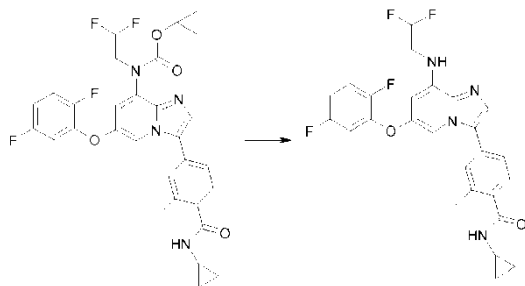


165 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 5-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

5 UPLC MS: TR = 1,42 min; m/z (ES+) 595,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida = 594,6.

Ejemplo 165

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2,5-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



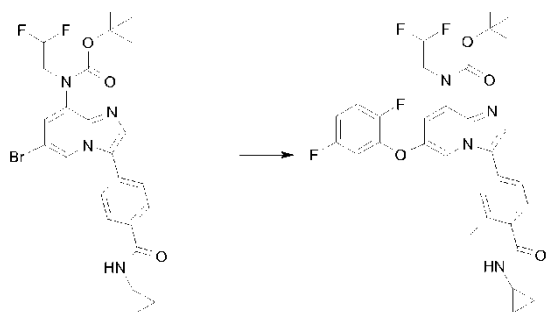
10 179 mg (300  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 165a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 11,6 mg (7 %) del compuesto del título.

15 UPLC MS: TR = 1,24 min; m/z (ES+) 499,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 498,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,44-0,53 (2H), 0,60-0,69 (2H), 2,33 (3H), 2,79 (1H), 3,63-3,81 (3H), 6,40 (1H), 6,66-6,75 (1H), 6,91-7,07 (2H), 7,33-7,48 (4H), 7,67-7,76 (2H), 8,29 (1H).

Ejemplo 165a

{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

20

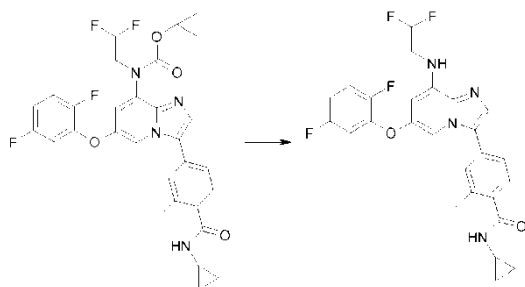


25 165 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 2,5-difluorofenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,36 min; m/z (ES+) 599,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida = 598,6.

Ejemplo 166

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2,5-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

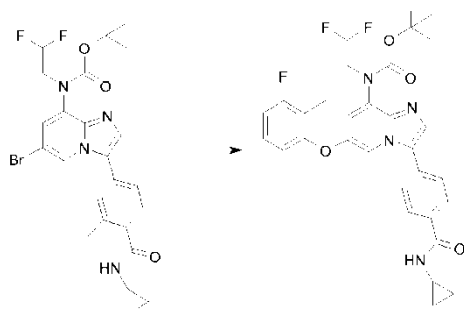


- 5 179 mg (300  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 166a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 44,7 mg (24 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,31 min; m/z (ES+) 495,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 494,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,43-0,53 (2H), 0,65 (2H), 2,15 (3H), 2,31 (3H), 2,79 (1H), 3,72 (3H), 6,30-6,37 (1H), 6,64 (1H), 6,74 (1H), 6,87-6,97 (1H), 7,14 (1H), 7,30-7,43 (3H), 7,48 (1H), 7,66 (1H), 8,28 (1H).

#### Ejemplo 166a

- 10 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

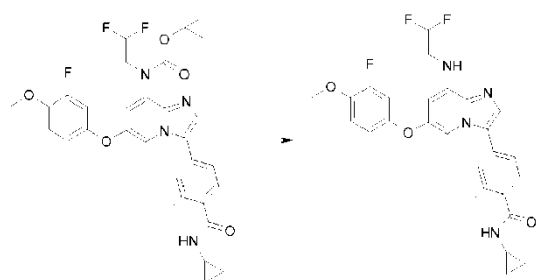


- 15 165 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 3-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,43 min; m/z (ES+) 595,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 594,6.

#### Ejemplo 167

- 20 N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



179 mg (300  $\mu$ moles) de N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 167a se transformaron en analogía

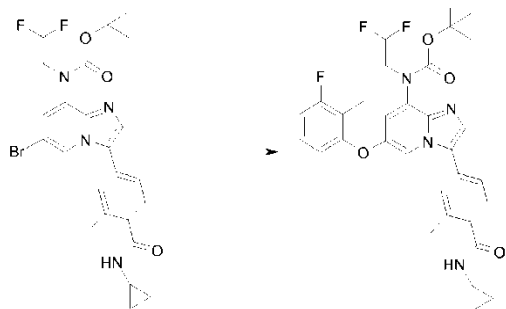
al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,8 mg (4 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,22 min; m/z (ES+) 511,5 [MH+]; MW requerida= 510,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 0,45-0,53 (2H), 0,62-0,69 (2H), 2,32 (3H), 2,76-2,83 (1H), 3,66 (3H), 3,68-3,74 (3H), 6,36 (1 H), 6,60-6,63 (1 H), 6,85-6,91 (1 H), 7,03-7,14 (2H), 7,33-7,39 (1H), 7,40-7,45 (2H), 7,54 (1H), 7,72 (1H), 8,28 (1H).

5

Ejemplo 167a

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

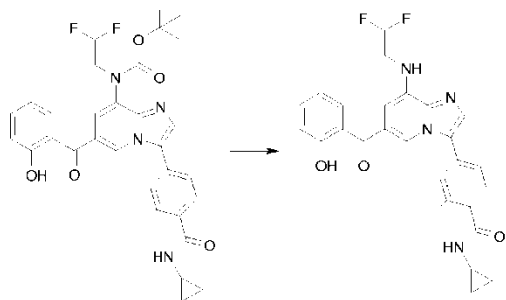


10 165 mg (300 μmoles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,34 min; m/z (ES+) 611,6 [MH+]; MW requerida= 610,6.

15 Ejemplo 168

{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo



20 179 mg (300 μmoles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 168a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 7,2 mg (4 %) del compuesto del título.

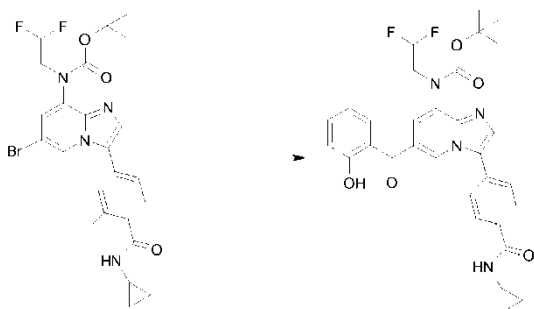
UPLC MS: TR = 1,23 min; m/z (ES+) 491,5 [MH+]; MW requerida= 490,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6), δ [ppm]= 0,43-0,54 (2H), 0,59-0,69 (2H), 2,36 (3H), 2,74-2,86 (1H), 3,80 (3H), 6,72 (1H), 6,83 (1H), 7,24 (2H), 7,29 (1H), 7,40-7,48 (3H), 7,50-7,56 (2H), 7,78 (1H), 8,34 (1H), 8,51 (1H)

25

Ejemplo 168a

{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

30



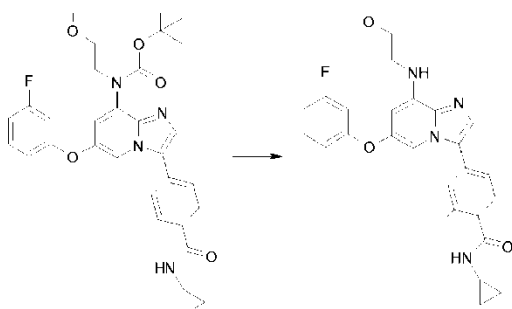
5 A una suspensión de 240 mg (437  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 161b en 10 ml de tolueno se añadieron 3 mg (7  $\mu$ moles) de butildi-1-adamantilfosfina, 1 mg (4,37  $\mu$ moles) de acetato de paladio (II), 90 mg (655  $\mu$ moles) de ácido 2-hidroxifenilborónico y 70  $\mu$ L (437  $\mu$ moles) de N,N,N',N'-tetrametilenodiamina y la mezcla se calentó en un autoclave a 100°C a 1,2 MPa (12 bar) de presión de monóxido de carbono durante 22 h. Se retiró a vacío el disolvente orgánico, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N y agua, se secó y se evaporó para proporcionar 190 mg (73 %) del compuesto del título bruto que se usó en la etapa a continuación sin más purificación.

10 UPLC MS: TR = 1,34 min; m/z (ES+) 611,6 [MH+]; MW requerida= 610,6. 1 H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6),  $\delta$  [ppm]= 0,45-0,54 (2H), 0,61-0,69 (2H), 1,29-1,43 (9H), 2,37 (3H), 2,80 (1 H), 4,14-4,30 (2H), 7,23-7,31 (3H), 7,45 (3H), 7,59 (1 H), 7,74 (1 H), 7,93 (1 H), 8,36 (1 H), 9,07 (1 H)

#### Ejemplo 169

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

15



20 163,04 mg (0,284 mmoles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 14,7 mg (10 %) del compuesto del título.

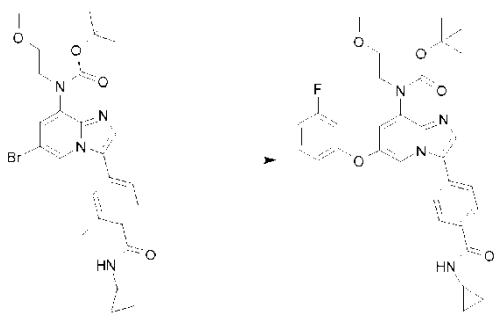
UPLC MS: TR = 1,12 min; m/z (ES+) 475,5 [MH+]; MW requerida= 474,5.

#### Ejemplo 169a

{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo

25



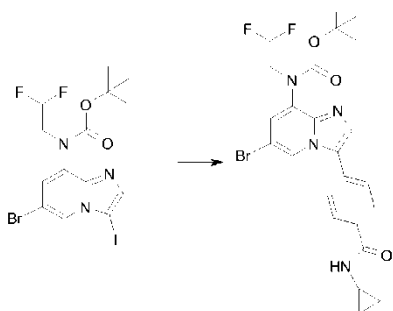


5 163,04 mg (0,3 mmoles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 3-fluorofenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,22 min; m/z (ES+) 575,7 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 574,7.

#### Ejemplo 169b

{6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo

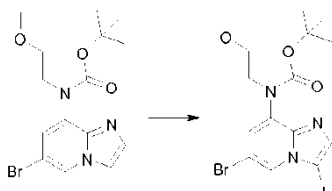


10 4,76 g (9,59 mmoles) de (6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169c se transformaron en analogía al ejemplo 161b usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 3,96 g (73,7 %) del compuesto del título.

15 UPLC MS: TR = 1,17 min; m/z (ES+) 544,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 543,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 0,46-0,54 (2H), 0,62-0,71 (2H), 1,31 (9H), 2,37 (3H), 2,82 (1H), 3,15 (3H), 3,42 (2H), 3,85 (2H), 7,34 (1H), 7,39-7,44 (1H), 7,49-7,55 (2H), 7,76 (1H), 8,33 (1H), 8,52 (1H).

#### Ejemplo 169c

(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



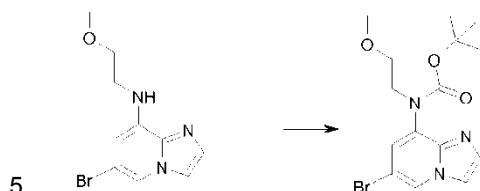
25 9,61 g (25,96 mmoles) de (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169d se transformaron en analogía al ejemplo 161c usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 9,62 g (74,7 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,34 min; m/z (ES+) 497,1 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 496,1. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]=

1,27 (9H), 3,11 (3H), 3,39 (2H), 3,80 (2H), 7,38 (1 H), 7,70 (1 H), 8,40 (1 H).

Ejemplo 169d

(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo

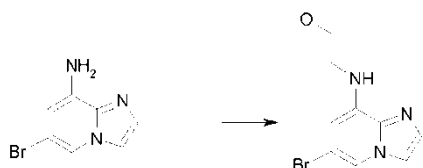


7,3 g (27,02 mmoles) de 6-bromo-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169e se transformaron en analogía al ejemplo 161d usando dicarbonato de di-terc-butilo para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 9,62 g (90,9 %) del compuesto del título.

10 UPLCMS: TR = 1,13 min; m/z (ES+) 371,2 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 370,2. 1 H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,27 (9H), 3,12 (3H), 3,39 (2H), 3,82 (2H), 7,24 (1 H), 7,55 (1 H), 7,91 (1 H), 8,81 (1 H).

Ejemplo 169e

6-bromo-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina



8,2 g (38,72 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-amina se transformaron en analogía al ejemplo 161e usando metoxiacetaldehído que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169f para proporcionar, después de tratamiento final y purificación, 7,55 g (72,2 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 0,69 min; m/z (ES+) 271,1 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 270,1. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 3,25 (3H), 3,32-3,38 (2H), 3,46-3,56 (2H), 6,08 (1H), 6,18 (1 H), 7,38 (1 H), 7,75 (1 H), 8,03 (1 H).

20 Ejemplo 169f

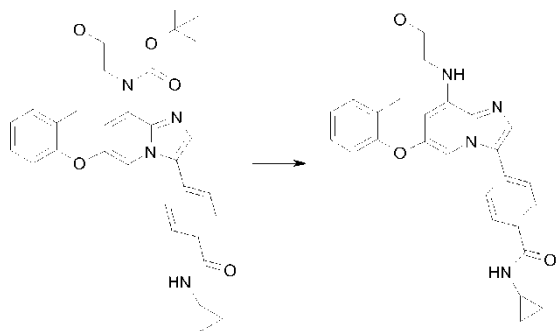
metoxiacetaldehído



15,2 g (200 mmoles) de 2-metoxietanol se transformaron en analogía al ejemplo 161f usando 2-metoxietanol para proporcionar el compuesto del título en disolución, que se usó sin más tratamiento final en la etapa a continuación.

25 Ejemplo 170

N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

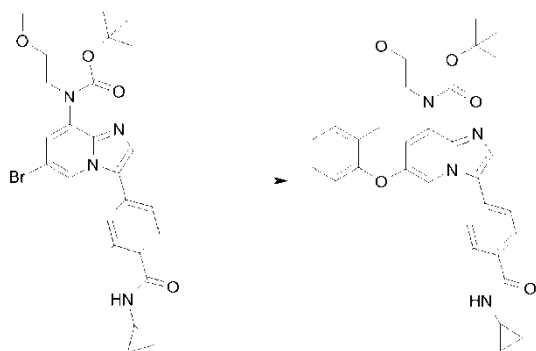


- 5 163 mg (286  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 170a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 20,2 mg (15 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,11 min; m/z (ES+) 471,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 470,6. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,44-0,52 (2H), 0,59-0,69 (2H), 2,21 (3H), 2,28 (3H), 2,79 (1H), 3,25 (3H), 3,32-3,39 (2H), 3,50-3,58 (2H), 6,07-6,16 (2H), 6,92 (1H), 6,98-7,06 (1 H), 7,13 (1 H), 7,23-7,30 (2H), 7,30-7,38 (3H), 7,58 (1 H), 8,25 (1 H)

Ejemplo 170a

- 10 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



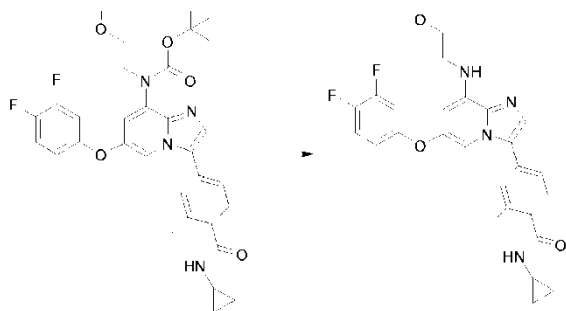
- 15 163 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 2-metilfenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,22 min; m/z (ES+) 571,7 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 570,7.

Ejemplo 171

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

20

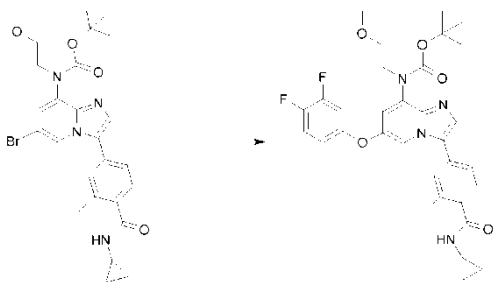


163 mg (275  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3,4-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 171a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 8,5 mg (6 %) del compuesto del título.

- 5 UPLC MS: TR = 1,14 min; m/z (ES+) 493,5 [MH+]; MW requerida= 492,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6),  $\delta$  [ppm]= 0,44-0,53 (2H), 0,60-0,70 (2H), 2,33 (3H), 2,80 (1H), 3,24 (3H), 3,32-3,39 (2H), 3,48-3,55 (2H), 6,07 (1 H), 6,15-6,24 (1 H), 6,84-6,92 (1 H), 7,21 (1H), 7,31-7,40 (2H), 7,40-7,47 (2H), 7,57-7,66 (2H), 8,26 (1H)

Ejemplo 171 a

- 10 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3,4-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



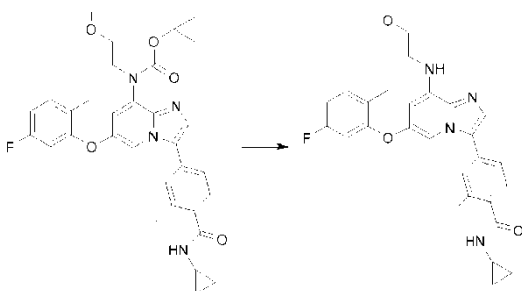
- 15 163 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 3,4-difluorofenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,24 min; m/z (ES+) 593,7 [MH+]; MW requerida= 592,7.

Ejemplo 172

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

20

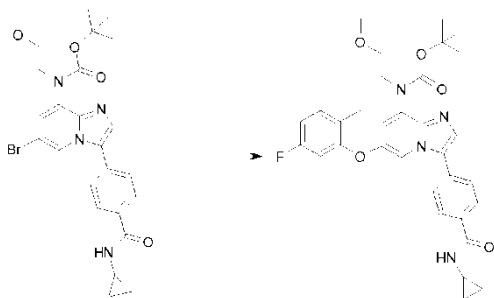


- 25 163 mg (277  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 172a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 16,9 mg (12 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,15 min; m/z (ES+) 489,6 [MH+]; MW requerida= 488,6. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d6),  $\delta$  [ppm]= 0,46-0,52 (2H), 0,61-0,68 (2H), 2,20 (3H), 2,31 (3H), 2,79 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,48-3,56 (2H), 6,08 (1H), 6,17 (1H), 6,75 (1H), 6,79-6,88 (1 H), 7,27 (1 H), 7,33-7,42 (3H), 7,45 (1 H), 7,60 (1 H), 8,26 (1 H).

Ejemplo 172a

- 30 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo

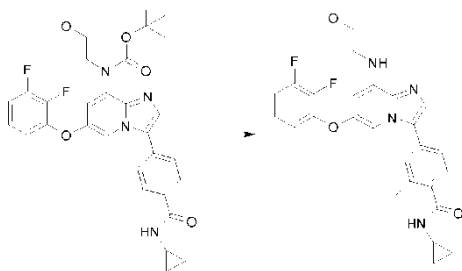


5 163 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 5-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de evaporación el compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,26 min; m/z (ES+) 589,7 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 588,7.

#### Ejemplo 173

N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

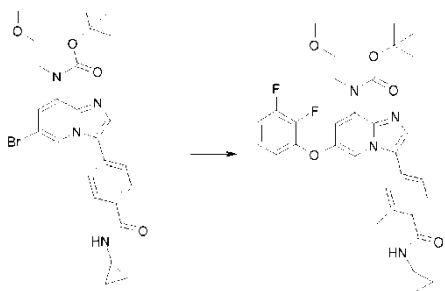


10 163 mg (275  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 173a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 10,6 mg (7,5 %) del compuesto del título.

15 UPLC MS: TR = 1,14 min; m/z (ES+) 493,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 492,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,45-0,52 (2H), 0,61-0,69 (2H), 2,33 (3H), 2,79 (1H), 3,24 (3H), 3,36 (2H), 3,48-3,55 (2H), 6,18 (1H), 6,24 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,20 (2H), 7,32-7,38 (1H), 7,39-7,45 (2H), 7,63-7,68 (2H), 8,27 (1H)

#### Ejemplo 173a

20 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



25 163 mg (300  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 161a usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de evaporación el

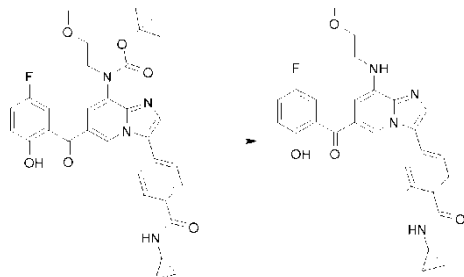
compuesto del título bruto que se usó sin purificación en la etapa a continuación.

UPLC MS: TR = 1,24 min; m/z (ES+) 593,7 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 592,7.

Ejemplo 174

N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

5



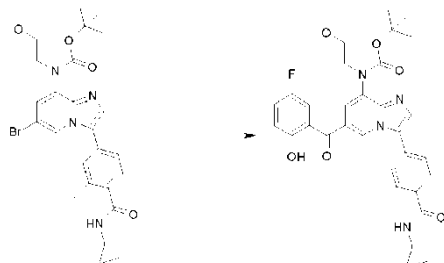
260 mg (431  $\mu$ moles) de {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 174a se transformaron en analogía al ejemplo 161 usando TFA para proporcionar después de tratamiento final y purificación 184 mg (85 %) del compuesto del título.

10

UPLC MS: TR = 1,18 min; m/z (ES+) 503,6 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 502,6. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 0,46-0,53 (2H), 0,61-0,69 (2H), 2,36 (3H), 2,80 (1H), 3,26-3,29 (3H), 3,42-3,50 (2H), 3,56-3,63 (2H), 6,23 (1 H), 6,62-6,67 (1 H), 7,23-7,33 (3H), 7,41-7,47 (1H), 7,48-7,53 (2H), 7,73 (1H), 8,32 (1H), 8,47 (1H)

Ejemplo 174a

15 {3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



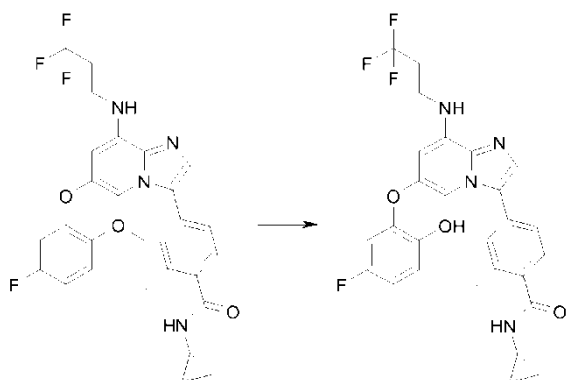
20

300 mg (552  $\mu$ moles) de {6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 169b se transformaron en analogía al ejemplo 168a usando (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico ácido para proporcionar después de tratamiento final 260 mg (78 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,28 min; m/z (ES+) 603,7 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 602,7.

Ejemplo 175

25 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

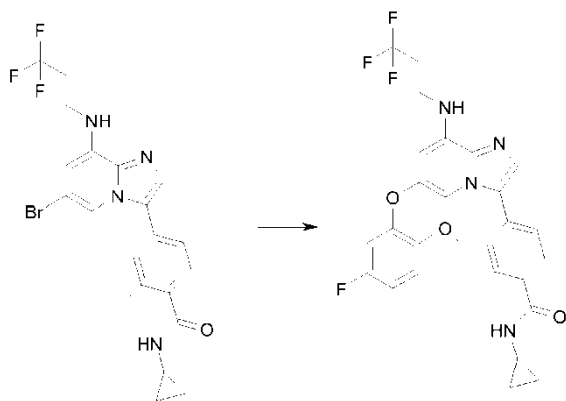


17 mg (31  $\mu$ moles) de N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 175a se transformaron en analogía al ejemplo 129 usando tribromuro de boro para proporcionar después de tratamiento final y purificación 1,7 mg (10 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,08 min; m/z (ES+) 529,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 528,5,5. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), desplazamiento [ppm]= 0,46-0,52 (2H), 0,62-0,68 (2H), 2,29 (3H), 2,57-2,69 (2H), 2,79 (1H), 3,47 (2H), 6,11 (1H), 6,47-6,53 (1H), 6,77-6,85 (1H), 6,87-6,95 (2H), 7,29-7,38 (3H), 7,55-7,63 (1 H), 8,27 (1 H), 9,50 (1 H)

Ejemplo 175a

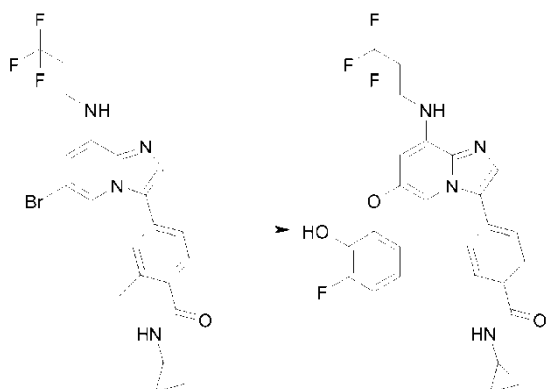
10 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



100 mg (208  $\mu$ moles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 6-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 5-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final el compuesto del título bruto que se usó sin más purificación en la etapa a continuación.

Ejemplo 176

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida



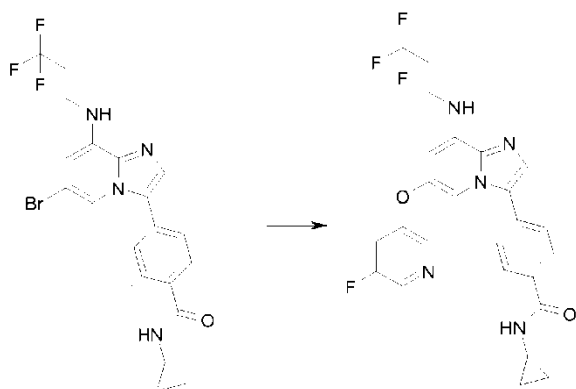
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida se preparó en analogía al ejemplo 175 y 175a usando 3-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 2,3 mg (6 %) del compuesto del título.

- 5 UPLC MS: TR = 1,08 min; m/z (ES+) 529,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 528,5,5. 1 H-RMN (400 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), desplazamiento [ppm]= 0,45-0,52 (2H), 0,61-0,69 (2H), 2,28 (3H), 2,57-2,69 (2H), 2,79 (1H), 3,47 (2H), 6,11 (1H), 6,42-6,54 (1H), 6,70-6,86 (1H), 6,86-6,93 (2H), 7,29-7,38 (3H), 7,57-7,61 (1 H), 8,27 (1 H), 9,50 (1 H)

Ejemplo 177

N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida

10



96 mg (200 μmoles) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 6-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 5-fluoropiridin-3-ol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 9 mg (9 %) del compuesto del título.

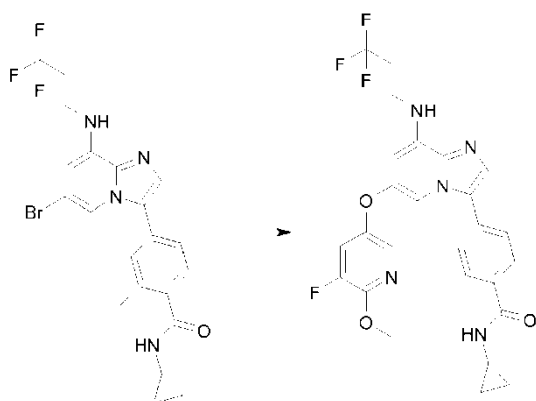
15

UPLC MS: TR = 1,13 min; m/z (ES+) 514,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 513,5,5. 1H-RMN (300 MHz ,DMSO-d<sub>6</sub>), desplazamiento [ppm]= 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,33 (3H), 2,56-2,68 (2H), 2,79 (1 H), 3,42-3,51 (2H), 6,16 (1 H), 6,59 (1 H), 7,32-7,39 (1 H), 7,40-7,55 (3H), 7,65 (1H), 7,74 (1H), 8,23-8,32 (3H)

Ejemplo 178

- 20 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida





5 96 mg (200  $\mu$ moles) de 4-[6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó según el ejemplo de compuesto intermedio 6-1 se transformaron en analogía al ejemplo 6-1 usando 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol para proporcionar después de tratamiento final y purificación 15 mg (15 %) del compuesto del título.

UPLC MS: TR = 1,21 min; m/z (ES+) 544,5 [MH<sup>+</sup>]; MW requerida= 543,5,5. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), desplazamiento [ppm]= 0,44-0,53 (2H), 0,60-0,69 (2H), 2,32 (3H), 2,56-2,71 (2H), 2,79 (1 H), 3,45 (2H), 3,88 (3H), 6,12 (1 H), 6,57 (1 H), 7,32-7,38 (1 H), 7,39-7,46 (2H), 7,56 (1H), 7,62 (1H), 7,70 (1H), 7,87 (1H), 8,29 (1H)

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

10 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente con necesidad del mismo. Un paciente, para el fin de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, con necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están constituidas por un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o sal del mismo, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un portador que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con actividad eficaz del ingrediente activo a fin de que cualquier efecto secundario atribuible al portador no vicie los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente esa cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se esté tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica usando cualquier forma unitaria de dosificación convencional, eficaz, incluyendo, preparaciones de liberación inmediata, retardada y de duración calculada, por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica, por vía nasal, por vía oftálmica, por vía óptica, por vía sublingual, por vía rectal, por vía vaginal y similares.

25 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos medicinales, tabletas, masas fundidas, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones y se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo gelatina de carcasa dura o blanda ordinaria que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

35 En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden comprimir en comprimidos con bases para comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz junto con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la rotura y disolución del comprimido siguiendo a la administración tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y evitar la adhesión de material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones de comprimido, por ejemplo talco, ácido esteárico o estearatos de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saborizantes tales como menta piperita, aceite de gualteria o sabor a fresa, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los recipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede haber otros diversos materiales como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo se pueden recubrir comprimidos, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos dispersibles y gránulos son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, 5 saborizantes y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes de emulsión adecuados pueden ser: (1) gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica y tragacanto, (2) fosfatidas que se encuentran en la naturaleza tales como soja y lecitina, (3) ésteres o 10 ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco o en un aceite de parafina tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, 15 cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente y conservante, tal como metil y 20 propilparabenos y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, esto es, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraocular, por vía intrasinovial, por vía intramuscular o por vía interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en preferiblemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un portador 25 farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, 30 hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Ilustraciones de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son aquéllos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, 35 aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite de parafina. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino de ácido graso, de amonio y de trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; 40 detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácido graso y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También se pueden usar ventajosamente 45 conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) preferiblemente de desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación oscila preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente con el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB 50 deseado.

Ilustraciones de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácido graso de polietileno-sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes 55 y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o

humectantes que pueden ser una fosfatida que se encuentre en la naturaleza tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno y sorbitol o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno y sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer, disoluciones isotónicas de cloruro de sodio y disoluciones isotónicas de glucosa. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolventes y medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

También se puede administrar una composición de la invención en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y se fundirá por lo tanto en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión intravenosa continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5,023,252, expedida el 11 de junio de 1,991, incorporada en la presente memoria como referencia). Dichos parches se pueden construir para un suministro continuo, pulsátil o por demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones de microesferas poliméricas y de gel poliméricas, de liposomas, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos son conocidos en la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la disposición de un catéter de suministro de fármacos en el sistema ventricular del paciente para poner en derivación la barrera sangre-cerebro. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de EE.UU. N° 5,011,472, expedida el 30 de abril de 1,991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de mezcla farmacéuticamente aceptables, convencionales, referidos en general como portadores o diluyentes, cuando sea necesario o se desee. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas farmacéuticas apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia: Powell, M. F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1,998, 52 (5), 238-311; Strickley, R. G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349 y Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1,997, 51 (4), 166-171.

Ingredientes farmacéuticos usados comúnmente que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su ruta de administración deseada incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes en aerosol (ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);

agentes del desplazamiento del aire (ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno,

## ES 2 545 135 T3

- etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio) ;
- conservantes antimicrobianos (ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal) ;
- 5 antioxidantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, metalbisulfito de sodio);
- materiales de unión (ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 10 agentes tampón (ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato dipotásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado)
- agentes portadores (ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite de parafina, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección)
- 15 agentes quelantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato de disodio y ácido edético)
- colorantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a Rojo N° 3 FD&C, Rojo N° 20 FD&C , Amarillo N° 6 FD&C, Azul N° 2 FD&C, Verde N° 5 D&C, Naranja N° 5 D&C, Rojo N° 8 D&C, caramelo y rojo de óxido férrico) ;
- 20 clarificantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita) ;
- agentes emulsionantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50) ;
- agentes encapsulantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa)
- 25 saborizantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a esencia de anís, esencial de canela, cacao, mentol, esencial de naranja, esencia de menta piperita y vainillina);
- humectantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol) ;
- agentes levigantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de parafina y glicerina) ;
- 30 aceites (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de maní, aceite de parafina, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal) ;
- bases de pomada (ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);
- 35 potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi -alcoholes, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, fosfatidil-derivados, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- plastificantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol) ;
- 40 disolventes (ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite de parafina, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes reforzantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cerámica microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorio (ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas)) ;
- 45 tensioactivos (ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9,

- polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán) ;
- agentes de suspensión (ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum) ;
- 5 agentes edulcorantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa) ;
- antiadherentes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco) ;
- aglutinantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- 10 diluyentes de comprimidos y cápsulas (ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón) ;
- agentes de recubrimiento de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca) ;
- 15 excipientes de compresión directa de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato dibásico de calcio) ;
- disgregantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico y almidón);
- 20 antiapelmazantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco) ;
- lubricantes de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite de parafina, ácido esteárico y estearato de cinc) ;
- 25 opacificantes de comprimidos/cápsulas (ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio) ;
- agentes de abrillantado de comprimidos (ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina) ;
- 30 agentes tonificantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio) ;
- agentes potenciadores de la viscosidad (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto) y
- agentes humectantes (ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetileno oxicedanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno y sorbitol y estearato de polioxietileno).
- 35 Composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar como sigue:
- Disolución estéril IV: Se puede preparar una disolución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua inyectable, estéril, y se ajusta el pH si es necesario. La disolución se diluye para administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5% y se administra como una infusión intravenosa IV durante aproximadamente 60 minutos.
- 40 Polvo liofilizado para administración IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 – 1,000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300 – 3,000 mg de dextrano 40. Se reconstituye la formulación con disolución salina o dextrosa, inyectable, estéril, al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye además con disolución salina o dextrosa al 5% a 0,2 – 0,4 mg/ml y se administra bolo IV o por infusión intravenosa IV durante 15 - 60 minutos.
- 45 Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente disolución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua, deseado, de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

5 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de carcasa duras: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina duras de dos piezas clásicas cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

10 Cápsulas de carcasa blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Se lavan y se secan las cápsulas. Se puede disolver el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicinas miscible en agua.

15 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales a fin de que la unidad de dosificación sea 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para mejorar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

20 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Estas son formas farmacéuticas orales sólidas preparadas por procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un ingrediente que contiene líquido tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos ovalados sólidos por liofilización y técnicas de extracción de estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

#### Tratamientos asociados

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en asociación con otro u otros agentes farmacéuticos más en el caso de que la asociación no produzca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes antihiperproliferativos u otros agentes indicadores conocidos, y similares, así como con mezclas y asociaciones de los mismos. Otros agentes indicadores incluyen, pero no se limitan a, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación en el ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica o anti-hormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser 131I-*chTNT*, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, lefofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabine, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirrubicina, epitioestanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatino, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimús, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina

5 ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, tratamiento génico de p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentoestatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfin, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermin, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasin, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, 10 trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinoestatina, zinoestatina estimalamer, ácido zoledrónico, zorrubicina.

15 Preferiblemente, el agente farmacéutico adicional se selecciona de: afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucin diftitox, depo-medrol, 20 deslorelina, dextrazoxana, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gentuzumab, 25 gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hycamtin, hidrocortona, eritro-hidroxiinoniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón -alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido en levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43 octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentoestatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, 30 rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandoestatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, tratamiento con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virilizina, zinocard, zinoestatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorrubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato de sodio, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifamib, 45 tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporetida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100 y ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen pero no se limitan a los 55 compuestos enumerados en los regímenes farmacéuticos para la quimioterapia del cáncer en la 11ª edición del Merck Index, (1,996), que se incorpora de ese modo como referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

60 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen pero no se limitan a aquéllos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en

Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), autor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, páginas 1,225-1,287, (1,996), que se incorporan de ese modo como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentoostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen pero no se limitan a otros agentes anticancerígenos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en asociación con terapéuticas de proteínas. Dichas terapéuticas de proteínas adecuadas para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales supraagonistas de interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma), Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucin difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekin, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapéutica a base de L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna de HyperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, cáncer de próstata - Javelina, Javelina - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Anticuerpos monoclonales útiles como la terapéutica de proteínas incluyen pero no se limitan a, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos biológicos, tales como anticuerpos (por ej., avastina, rituxan, erbitux, herceptina) o proteínas recombinantes.

Los compuestos de la invención también pueden estar en asociación con agentes de antiangiogénesis tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores mTOR o anti-hormonas o inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

(1) proporcionar mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor cuando se compara con la administración de agente solo,

(2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de un solo agente y algunas otras terapias asociadas,

(4) proporcionar tratar un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar una tasa de respuesta superior entre pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia mayor entre los pacientes tratados comparado con tratamientos de quimioterapia clásicos,

(7) proporcionar un tiempo mayor de progreso del tumor y/o

(8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, comparado con casos conocidos donde otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos antagonistas.

Métodos de sensibilización de células a la radiación.



En una realización distinta de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Esto es, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención previamente a tratamiento con radiación de la célula hace la célula más susceptible a daño de ADN y muerte celular que tendría la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de la invención. Así, la presente invención también proporciona un método para matar una célula, en el que se administra a una célula uno o más compuestos de la invención en asociación con tratamiento con radiación convencional.

La presente invención también proporciona un método para hacer una célula más susceptible a muerte celular, en el que la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención previamente al tratamiento de la célula para producir o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto o al menos un método o una combinación de los mismos, para producir daño de ADN para el fin de inhibir la función de la célula normal o matar a la célula.

En una realización, se mata una célula por tratamiento de la célula con al menos un agente que daña el ADN. Esto es, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente que daña el ADN para matar a la célula. Los agentes que dañan el ADN útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación de ionización (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En una realización, se mata una célula por tratamiento de la célula con al menos un método para producir o inducir daño al ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, activación de una ruta de señalización celular que da como resultado daño del ADN cuando se activa la ruta, inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado daño del ADN cuando se inhibe la ruta, e inducción de un cambio bioquímico en una célula, en la que el cambio da como resultado daño del ADN. Como ejemplo no limitante, se puede inhibir una ruta de reparación de ADN en una célula, evitándose de ese modo la reparación del daño del ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño de ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula previamente a la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera concomitante con la radiación u otra inducción de daño de ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula inmediatamente después de que ha empezado radiación u otra inducción de daño de ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es in vitro. En otra realización, la célula es in vivo.

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz Mps-1 y se pueden usar por lo tanto para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Según otro aspecto por lo tanto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en la presente memoria, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se mencionó anteriormente.

Otro aspecto particular de la presente invención es por lo tanto el uso de un compuesto de fórmula general I descrito anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades referidas en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ej.,

- leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.
- 5 El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", como se usa en la presente memoria, se tiene que entender que significa preferiblemente una respuesta que es menor que, o mayor que lo normal, y que está asociada a, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.
- 10 Preferiblemente, el uso está en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.
- Método para tratar enfermedades hiperproliferativas.
- La presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o producir muerte celular programada. Este método comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster, farmacéuticamente aceptable, del mismo; etc., que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH, por sus siglas en inglés), tumores sólidos, tales como tumores malignos de mama, vías respiratorias, cerebro, órganos reproductores, aparato digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias. Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.
- 15
- 20 Ejemplos de tumores malignos de las vías respiratorias incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.
- Ejemplos de tumores malignos cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco cerebral e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.
- 30 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de endometrio, cervical, de ovario, vaginal y de vulva, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del aparato digestivo incluyen, pero no se limitan a, tumores malignos anal, de colon, colorectal, esofágico, de vesícula, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de glándula salivar.
- 35 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, tumores malignos de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y renal papilar humano.
- Los tumores malignos de los ojos incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- Ejemplos de tumores malignos del hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de los conductos biliares intrahepáticos) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- 40 Los tumores malignos de la piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma celular escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.
- Los tumores malignos de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer del labio y la cavidad oral y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma asociado a SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.
- 45 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.
- Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y tricoleucemia.
- 50 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una similar etiología en

otros mamíferos y se pueden tratar por administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" como se indica por todo este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el tratamiento o cuidado de un individuo para el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### 5 Métodos para tratar trastornos de la cinasa.

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados a actividad anormal de la cinasa extracelular por mitógeno, incluyendo, pero no limitado a, apoplejía, fallo cardíaco, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis cística, síntomas de rechazos de xenoinjerto, choque séptico o asma. Se pueden usar cantidades eficaces de compuestos de la presente invención para tratar tales trastornos, incluyendo esas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección Antecedentes anterior. Sin embargo, se pueden tratar dichos tumores malignos y otras enfermedades con compuestos de la presente invención, sin tener en cuenta el mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

La expresión "actividad anormal de la cinasa" o " actividad anormal de la tirosina cinasa," incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido que codifica. Ejemplos de dicha actividad anormal incluyen, pero no se limitan a, sobreexpresión del gen o polipéptido; multiplicación de genes; mutaciones que producen actividad de la cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de cinasa extracelular por mitógeno, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo, ésteres) de los mismos y formas diastereómeras de los mismos. Se puede inhibir la actividad de la cinasa en células (por ejemplo, in vitro) o en las células de un individuo mamífero, especialmente un paciente humano con necesidad de tratamiento.

#### Métodos para tratar trastornos angiogénicos.

La presente invención también proporciona métodos para tratar trastornos y enfermedades asociados a angiogénesis excesiva y/o anormal. La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Se asocia una serie de estados patológicos al crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena de la retina y retinopatía de premadurez [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1,994, 331, 1,480 ; Peer et al. Lab. Invest. 1,995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1,996, 37, 855], glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retroenteliales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis intrastent, reestenosis del injerto vascular, etc. Además, el suministro sanguíneo aumentado asociado a tejido canceroso y neoplásico fomenta el crecimiento, conduciendo al aumento rápido del tamaño del tumor y a metástasis. Por otra parte, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para células renegadas, fomentando la metástasis y la consecuencia de extensión del cáncer. Así, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o evitar cualquiera de los trastornos por angiogénesis ya mencionados, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etcétera, de proliferación celular endotelial u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como produciendo muerte de la célula o muerte celular programada de dichos tipos de células.

#### Dosis y administración

Basándose en técnicas de laboratorio clásicas conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos por angiogénesis, por ensayos de toxicidad clásicos y por ensayos farmacológicos clásicos para la determinación de tratamiento de las enfermedades identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de esta invención se puede determinar fácilmente para tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que se tiene que administrar en el tratamiento de una de estas afecciones se puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la extensión de la enfermedad tratada. La cantidad total del ingrediente activo que se tiene que administrar oscilará en general de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Los planes de dosificación clínicamente útiles oscilarán de una a tres veces al día de dosificación a dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, los "descansos de fármaco" en que un paciente no recibe dosis de un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, pueden ser beneficiosos para el equilibrio total entre efecto farmacológico y tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,500 mg de ingrediente activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para administración por inyección, incluyendo

inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y uso de técnicas de infusión intravenosa será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica rectal diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica vaginal diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica tópica diaria promedio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrada entre una y cuatro veces diarias. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de desde 0,01 a 200 mg/kg. La pauta posológica de inhalación diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, la pauta posológica inicial y de continuación específica para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad cuando se determina por el especialista en diagnóstico que atiende, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción del medicamento, combinaciones de fármacos y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferiblemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis de crecimiento de tumores y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y fases con o sin pretratamiento del crecimiento del tumor.

Los métodos para ensayar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son conocidos para los expertos en la materia.

Los experimentos que ensayan ejemplos descritos en la presente memoria sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

Células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma de mama humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de las hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma cervical humano resistente a multifármacos, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistente a multifármacos, EPO-GmbH, Berlín; células tumorales cervicales humanas HeLa, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) fueron puestas en placas a una densidad de 5,000 células/pozo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3,000 células/pozo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) o 1,000 células/pozo (B16F10) en una placa multitítulo del 96 pozos en 200  $\mu$ L de su respectivo medio de cultivo enriquecido con suero fetal de ternera al 10%. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa de punto cero) con cristal violeta (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue reemplazado por medio de cultivo fresco (200  $\mu$ l), al que se añadieron sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0  $\mu$ M, así como en el intervalo de 0,01-30  $\mu$ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular por tinción de las células con cristal violeta: las células se fijaron por adición de 20  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de aldehído glutárico al 11% durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Se tiñeron las células por adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de cristal violeta al 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Se disolvió el colorante por adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de ácido acético al 10%. Se determinó la extinción por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el cambio del número de células, en porcentaje, por normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (=0%) y la extinción de las células no tratadas (0  $\mu$ m) (=100%). Los valores del IC50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático propio de la compañía.

Ensayo de cinasa Mps-1

La cinasa humana Mps-1 fosforila un péptido de sustrato biotilado. La detección del producto fosforilado se consigue por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) de anticuerpo anti-fosfo-Serina/Treosina etiquetado con europio como el donador para estreptavidina etiquetada con alofococianina reticulada (SA-XLent) como aceptor. Se ensayaron los compuestos por su inhibición de la actividad de la cinasa. Se usó cinasa Mps-1 recombinante de longitud total humana etiquetada con GST de manera N-terminal (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, cat. N° PV4071). Como sustrato para la reacción de la cinasa se usó un péptido biotilado de la secuencia de aminoácidos PWDPPDADITEILG (C-terminal en forma amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

- Para el ensayo se pipetearon 50 nL de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulo de 384 pozos de volumen pequeño negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu$ l de una disolución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato de sodio 0,1 mM,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM pH 7,7, BSA al 0,05%, Pluronic F-127 al 0,001 %] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del comienzo de la reacción de la cinasa. Después empezó la reacción de la cinasa por la adición de 3  $\mu$ l de una disolución de 16,7 adenosina-trifosfato (ATP, 16,7  $\mu$ M => conc. final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es 10  $\mu$ M) y sustrato de péptido (1,67  $\mu$ M => conc. final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l es 1  $\mu$ M) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote de enzimas y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima estuvieron en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5  $\mu$ l). Se detuvo la reacción por la adición de 3  $\mu$ l de una disolución de reactivos de detección HTRF (Hepes 100 mM pH 7,4, BSA al 0,1%, AEDT 40 mM, Estreptavidina-XLent 140 nM [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].
- La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Con posterioridad se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio al Estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midió en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida de la muestra para ensayo en blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en que la muestra para ensayo en blanco y solapamiento de donador de Eu fue sustraído de la señal de 665 nm antes de que se calculara la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = inhibición del 0 % todos los demás componentes del ensayo pero no enzima = inhibición del 100 %). Se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microtítulo a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu$ M a 1 nM (20  $\mu$ M, 6,7  $\mu$ M, 2,2  $\mu$ M, 0,74  $\mu$ M, 0,25  $\mu$ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón de 100 veces la concentración por diluciones 1: 3 de la serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores  $IC_{50}$  por un ajuste de 4 parámetros usando un programa de ordenador doméstico.
- Se encontró sorprendentemente que la actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula general I se puede influenciar de manera positiva siendo  $R^3$  un grupo aril-X- o heteroaril-X-. Por lo tanto, se prefieren los compuestos de fórmula general I, anteriores, en que  $R^3$  representa un grupo aril-X- o heteroaril-X- (seleccionándose X de O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR, CR'R'').

Tabla

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
1-1	10,5
2-1	0,9
2-2	0,3
3-1	0,6
3-2	0,3
3-3	0,5
3-4	2
3-5	0,8
3-6	0,4
5-1	84,1
6-1	0,3
7	0,3
8	3,4
9	0,4
10	2,9
11	3,8
12 (rac.- A)	1,1
12 (ent.-A o A)	0,7
12 (A o ent.-A)	0,8
13	11,1
14	65,2
15	55
16	29,4
17	108
18	65,5
19	0,7
20	41,1
21	33,7
22	50
24	11,1
25	2,9
25	1,9

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
27	4,2
28	13,9
29	1,3
30	0,4
31	1,3
32	0,9
33	0,7
34	6,2
35	6,3
36	11,1
37	23
38	29,6
39 (rac.- A)	3,1
39 (ent.-A o A)	4,9
39 (A o ent.-A)	2,9
41	5,3
42	0,4
43	17,6
44	25,2
45	11,9
47	7,6
48	2,1
49	97,6
50	7,3
51	40,6
52	0,9
53	19,5
54	16
55	2,9
56	7,8
57	12,6
58	5,7

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
59	1,5
60	2,3
61	4,9
62	49,3
63	59,7
64	8,6
65	131
66	161
67	72,8
68	124
69	1
70	3,8
71	1,8
72	0,6
73	1,2
74	6,8
75	157
76	105
77	51
78	30,3
79	2,1
80	35,6
81	19,8
82	21,3
83	68,7
84	243
85	199
86	56,7
87	70,3
88	9,8
89	6,9
90	15,9
91	20,6

ES 2 545 135 T3

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
92	13,2
93	68,6
94	84,3
95	140
96	123
97	47,4
98	29,4
99	13,3
100	106
101	123
102	131
103	156
104	65,3
105	49,8
106	1,6
107	1,8
108	6,3
109	17,8
110	0,6
111	5,8
112	21,8
113	45,1
114	75,3
115	59,4
116	19,9
117	9,4
118	19,9
119	54,7
120	42,2
121	1,5
122	1,9
123	0,8
124	0,7
125	2
126	146

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
127	62,5
128	9,5
129	0,5
130	0,9
131	1,4
132	1,1
133	12,6
134	13,7
135	8,4
136	0,5
137	2,2
138	1,3
139	1,1
140	36,1
141	26,2
142	244
143	33,2
144	233
145	250
146	3,2
147	0,5
148	1
149	3
150	0,8
151	2,6
152	0,8
153	0,5
154	12,7
155	21,1
156	21,3
157	15,3
158	6,2
159	9,1
160	2,3
161	2,3

Ejemplo	Mps-1 IC <sub>50</sub> [nM]
162	8,6
163	1,3
164	13,8
165	48,3
166	4,6
167	6,2
168	279
169	21,7
170	176
171	115
172	77,8
173	8,2
174	816
175	3,0
176	1,8
177	20,4
178	2,2

## Ensayo del punto de control del ensamblaje del huso

El punto de control del ensamblaje del huso asegura la segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis. Con la entrada en la mitosis, los cromosomas se empiezan a condensar lo que va acompañado por la fosforilación de histona H3 sobre serina 10. La desfosforilación de histona H3 sobre serina 10 empieza en anafase y termina en telofase temprana. De acuerdo con esto, la fosforilación de histona H3 sobre serina 10 se puede utilizar como un marcador de las células en la mitosis. El nocodazol es una sustancia desestabilizadora de microtúbulos. Así, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control de ensamblaje del huso. Las células se detienen en la mitosis en la transición G2/M y presentan histona H3 fosforilada sobre serina 10. Una inhibición del punto de control del ensamblaje del huso por los inhibidores de Mps-1 invalida el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol y las células completan la mitosis prematuramente. Esta modificación se detecta por la disminución de células con fosforilación de histona H3 sobre serina 10. Esta disminución se usa como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir una ruptura mitótica.

Se pusieron en placas células cultivadas de la estirpe celular de tumor cervical humano HeLa (ATCC CCL-2) a una densidad de 2,500 células/pozo en una placa de microtítulo de 384 pozos en 20 µl de Medio Dulbecco (rojo fenol w/o, piruvato de sodio w/o, w 1,000 mg/ml de glucosa, w piridoxina) enriquecido con glutamina al 1% (v/v), penicilina al 1% (v/v), estreptomycin al 1% (v/v) y suero fetal bovino al 10% (v/v). Después de incubación durante la noche a 37°C, se añadieron 10 µl/pozo de nocodazol a una concentración final de 0,1 µg/ml a las células. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M del progreso del ciclo celular. Se añadieron los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 µM - 10 µM; la concentración final del disolvente DMSO fue 0,5% (v/v)). Se incubaron las células durante 4 horas a 37 °C en presencia de los compuestos de ensayo. Después, se fijaron las células en paraformaldehído al 4% (v/v) en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4°C durante la noche después se permeabilizaron en Tritón X™ 100 al 0,1% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloquearon en albúmina de suero bovino al 0,5% (v/v) (BSA) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron 20 µl/pozo de disolución de anticuerpo (anti-fosfo-histona H3 clon 3H10, FITC; Upstate, Cat# 16-222; dilución 1:200) a las células, que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después se lavaron las células con PBS y se añadieron 20 µl/pozo de disolución de colorante HOECHST 3342 (5 µg/ml) a las células y se incoaron las células 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Se lavaron las células dos veces con PBS después se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4°C hasta análisis. Se adquirieron imágenes con un lector de análisis de alto contenido de Perkin Elmer OPERA™. Se analizaron las imágenes con el programa informático de análisis de imágenes MetaXpress™ de Molecular devices utilizando el módulo de aplicación del Ciclo Celular. En este ensayo se midieron ambas etiquetas HOECHST 3342 e Histona H3 fosforilada sobre serina 10. HOECHST 3342 etiqueta ADN y se usa para recuento del número de células. La tinción de Histona H3 fosforilada sobre serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol indicando un progreso mitótico inapropiado. Los datos de ensayo brutos fueron analizados además por análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor IC<sub>50</sub> para cada compuesto ensayado.

Será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar ensayos para otras cinasas Mps en analogía usando los reactivos apropiados.

Así, los compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz una o más cinasas Mps-1 y son adecuados por lo tanto para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, más en particular en las que las enfermedades de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, son: tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Investigación de estabilidad metabólica in vitro en hepatocitos de rata (incluyendo cálculo de eliminación en sangre in vivo hepática (CL)).

Se aislaron hepatocitos de ratas Han Wistar por un método de perfusión en 2 etapas. Después de perfusión, se retiró cuidadosamente el hígado de la rata: se abrió la cápsula hepática y se agitaron cuidadosamente los hepatocitos en una placa Petri con WME enfriado con hielo. Se filtró la suspensión de células resultante a través de una gasa estéril en tubos falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 × g durante 3 min a temperatura ambiente. Se volvió a suspender el botón de células en 30 ml de WME y se centrifugó por un gradiente Percoll® durante 2 veces a 100 × g. Se lavaron los hepatocitos de nuevo con medio E de Williams (WME) y se volvieron a suspender en medio que contenía FCS al



5 5%. Se determinó la viabilidad celular por exclusión con azul de trypan. Para el ensayo de estabilidad metabólica se distribuyeron células hepáticas en WME que contenía FCS al 5% a viales de vidrio a una densidad de  $1,0 \times 10^6$  células vitales /ml. Se añadió el compuesto de ensayo a una concentración final de 1  $\mu$ M. Durante la incubación, se agitaron continuamente las suspensiones de hepatocitos y se tomaron alícuotas a 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, a las que se añadieron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Se congelaron las muestras a  $-20^\circ$  C durante la noche, después se centrifugaron con posterioridad durante 15 minutos a 314 rad/s (3,000 rpm) y se analizó el sobrenadante con un sistema HPLC Agilent 1200 con detección LCMS/MS.

10 Se determinó la semivida de un compuesto de ensayo a partir de la gráfica concentración-tiempo. A partir de la semivida se calcularon las eliminaciones intrínsecas. Junto con los parámetros adicionales flujo de sangre hepática, cantidad de células hepáticas in vitro e in vivo. Se calculó la eliminación de sangre in vivo hepática (CL) y la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{máx}$ ). Se usaron los siguientes valores de los parámetros: flujo de sangre hepática – 4,2 L/h/kg rata; peso específico de hígado- 32 g/kg de peso corporal de rata; células hepáticas in vivo-  $1,1 \times 10^8$  células/g hígado, células hepáticas in vitro –  $0,5 \times 10^6$ /ml.

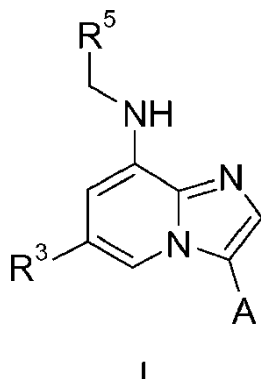
15 Se encontró sorprendentemente que la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general I se pueden influenciar de manera positiva por al menos uno de los grupos  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$  siendo diferentes de un átomo de hidrógeno.

Se encontró sorprendentemente que la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general I se pueden influenciar positivamente por  $R^5$  siendo un grupo 1,1,1-trifluoroetilo. Se prefieren por lo tanto compuestos de la fórmula I siendo  $R^5$  un grupo 1,1,1-trifluoroetilo.

20

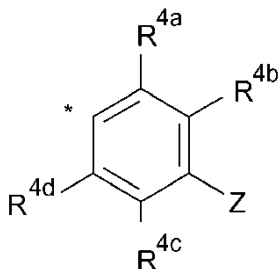
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I :



en la que:

5 A representa un grupo



en el que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo  $-C(=O)N(H)R^1$  o un grupo  $-C(=S)N(H)R^1$ ;

$R^1$  representa un grupo alquil- $C_1-C_3$ - o un grupo ciclopropilo;

10 en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil- $C_1-C_3$ -;

en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_3$ - es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alcoxi- $C_1-C_3$ -;

15  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o grupo un grupo -CN, alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -, aril-, heteroaril-, aril-X-;

en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -, aril-, aril-X- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2 ó 3 grupos  $R^7$ ;

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4d}$

representan un átomo de hidrógeno;

20  $R^{4c}$  representa un átomo de halógeno o un grupo -CN, -OH, alquil- $C_1-C_3$ -, alcoxi- $C_1-C_3$ -, halo-alquil- $C_1-C_3$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_3$ -;  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_3$ -, HO-alquil- $C_1-C_3$ -, NC-alquil- $C_1-C_3$ -, alcoxi- $C_1-C_3$ -alquil- $C_1-C_3$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_3$ -alquil- $C_1-C_3$ -;

25  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, -alquil- $C_1-C_6$ -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril- o heteroaril-;

en el que dicho grupo alquil- $C_1-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquenilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_n$ -alquinilo  $C_2-C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_3$ -

5  $C_6$ -,  $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, -alquil- $C_1-C_6$ -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril- o heteroaril- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos  $R^8$ ;

$R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$

representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ - o aril-alquil- $C_1-C_6$ -;

10 en el que dicho grupo cicloalquil- $C_3-C_6$ - es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente con 1 ó 2 grupos seleccionados de: halógeno, -OH, -CN, alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -;

$R^7$  representa un átomo de halógeno o un grupo HO-, alcoxi- $C_1-C_6$ -, alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -,  $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -,  $-N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-O(C=O)OR^6$  u  $-OR^6$ ;

15  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi- $C_1-C_6$ -, alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -,  $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, alquenil- $C_2-C_6$ -, alquínil- $C_2-C_6$ -, heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, aril-, heteroaril-,  $-C(=O)R^6$ -,  $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -,  $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-C(=O)O-R^6$ -,  $-N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-NO_2$ -,  $-N(H)C(=O)R^6$ -,  $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -,  $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-N(H)C(=O)OR^6$ -,  $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ -,  $-N(H)S(=O)R^6$ -,  $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ -,  $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ -,  $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-OR^6$ -,  $-O(C=O)R^6$ -,  $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-O(C=O)OR^6$ -,  $-SR^6$ -,  $-S(=O)R^6$ -,  $-S(=O)N(H)R^6$ -,  $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-S(=O)_2R^6$ -,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ -,  $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ -,  $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$  o  $-S(=O)_2$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

20 en el que dicho grupo heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros o heteroaril-, es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquil- $C_1-C_6$ -;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

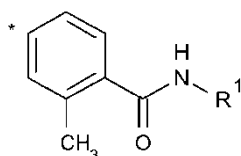
n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y

25 X es S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, O, NR<sup>6</sup>, C(=O) o CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que :

A representa



30 ;

en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

$R^1$  representa un grupo metil- o un grupo ciclopropil-;

en el que dicho grupo ciclopropil- es opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

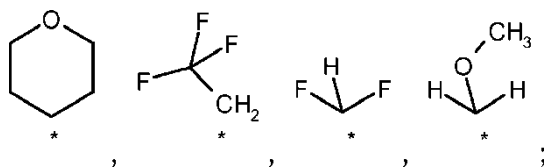
$R^3$  representa un grupo piridil-, fenil-, fenil-O- o fenil-S-;

35 en el que el grupo fenil- es sustituido con un grupo metil- y un grupo  $-C(=O)N(H)R^{6a}$  o con un grupo HO- $CH_2$ -;

en el que el grupo fenil-O- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-;

40 en el que el grupo fenil-S- es opcionalmente sustituido, de manera idéntica o de manera diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de: -F, H<sub>3</sub>C-O-, HO-, H<sub>3</sub>C-.

$R^5$  representa un grupo seleccionado de:



en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R<sup>6a</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo metil- o un grupo ciclopropil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-;

en el que dicho grupo ciclopropil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- es opcionalmente sustituido con un grupo -CN;

5 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:

N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,

10 N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

15 N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,

4-{6-[(2-aminofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,

20 N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(metilsulfonil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,

25 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,

4,4'-[8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida),

30 N-etil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,

N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

35 N-[(1R,2R) o (1S,2S)]-2-fluorociclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-[(1S,2S) o (1R,2R)]-2-fluorociclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

- N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 5 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida,
- 4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-4-{6-etinil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 10 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-idroxirop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(3-idroxirop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-idroxirop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 15 N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-idroxirop-1-in-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclobutil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 20 4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 25 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
- 4,4'-[8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dii]}bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida),
- 30 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 35 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(1-cianociclopropil)-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclobutil)benzamida,
- 40 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(1S,2S) o (1R,2R)]-2-

- fluorociclopropil}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[(1R,2R) o (1S,2S)]-2-fluorociclopropil}-2-metilbenzamida,
- 5 N-(2,6-dietilfenil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(N,2-dimetilbenzamida),
- N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 10 4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis[N-(1-cianociclopropil)-2-metilbenzamida],
- 4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis[2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida],
- 4,4'-[8-[metil(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-3,6-diil]bis(N-etil-2-metilbenzamida),
- 15 N-(2,6-dietilfenil)-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclobutil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- rel-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]benzamida,
- 20 N-[1,1'-bi(ciclopropil)-1-il]-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metilbenzamida,
- 25 N-(1-cianociclobutil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 30 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 35 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N,2-dimetil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-etil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- rel-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[(1R,2R)-2-metilciclopropil]benzamida,
- 40 N-[1,1'-bi(ciclopropil)-1-il]-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-(1-cianociclobutil)-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

- N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 5 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N,2-dimetil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-etil-2-metil-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 10 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 15 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 20 N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 25 N-etil-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N,2-dimetil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 30 4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 35 N-(1-cianociclopropil)-4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 40 N-etil-4-{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N,2-dimetil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-etil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,

- 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 5 N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N,2-dimetil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N-etil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 10 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N-ciclopropil-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 15 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,  
N-etil-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,  
N-(1-cianociclopropil)-4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 20 4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida,  
4-{6-etil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]benzamida,  
4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 25 N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
N-ciclopropil-4-{6-[(1Z)-3-idroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
- 30 N-ciclopropil-4-{6-(4-idroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N,2-dimetil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 35 N-etil-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,  
N-(1-cianociclopropil)-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- 40 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metil-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,



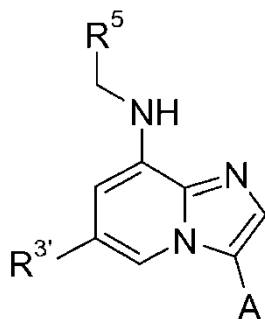
- 2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]-4-{6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida,
- N-[rel-(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 5 4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-[(1Z)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 10 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 15 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-[rel-(1S,2S)-2-metilciclopropil]benzamida,
- 4-{6-(3-hidroxi-propil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 20 N-etil-4-{6-(3-hidroxi-propil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(3-hidroxi-propil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-fluoro-4-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 25 N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxi-fenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(2-hidroxi-fenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-(2-hidroxi-fenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 30 N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-4-{6-(2-hidroxi-fenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-(3-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 35 N-etil-4-{6-(3-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(3-hidroxi-fenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 2-metil-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzoato de metilo,
- 40 N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxi-etil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(2-hidroxi-etil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{6-[(1RS)-1-hidroxi-etil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-

- metilbenzamida,
- 4-{6-[(1RS)-1-hidroxietyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-etil-4-{6-[(1RS)-1-hidroxietyl]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 5 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N-etil-2-metilbenzamida,
- 10 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
- 4-(6-{4-[(1-cianociclopropil)carbamoil]-3-metilfenil}-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
- 15 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-2-metilbenzamida,
- 4-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N-[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]-2-metilbenzamida,
- 4-{6-(4-carbamoil-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
- 20 4-{6-(4-{[rel-(1S,2S)-2-fluorociclopropil]carbamoil}-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 4-{6-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamoil}-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 25 4-(6-{4-[(1-cianociclopropil)carbamoil]-3-metilfenil}-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida,
- 2-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-{3-[3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzamida,
- 4-{6-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 30 4-{6-[4-(etilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- 4-{6-(4-carbamoil-3-metilfenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 35 N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2,5-difluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- 40 N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2-hidroxibenzoil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,

- 5 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-metoxietil)amino]-6-(2-metilfenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-hidroxibenzoil)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 10 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 15 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilbenzamida,  
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

20 4. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método la etapa:

- permitir que un compuesto intermedio de fórmula general IV:



**IV**

en el que R<sup>5</sup> y A son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y R<sup>3'</sup> es un átomo de halógeno,

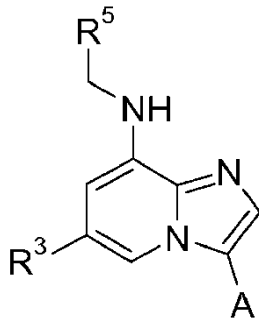
25 reaccione con un compuesto de fórmula general IVa:



en el que R<sup>3</sup> es como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento,

proporcionando de ese modo, un compuesto de fórmula general I:

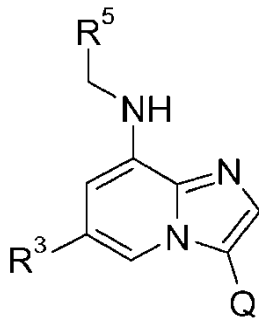


I

en el que R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y A son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método la etapa:

- 5 - permitir que un compuesto intermedio de fórmula general II:



II

en el que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y Q es un átomo de halógeno

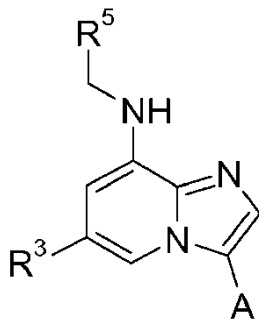
reaccione con un compuesto de fórmula general IIa:

- 10                                      A-Y                                      IIa

en la que A es como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3

Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento,

proporcionando de ese modo, un compuesto de fórmula general I:

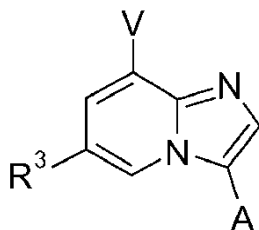


I

en el que  $R^3$ ,  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método la etapa:

- permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general VII:



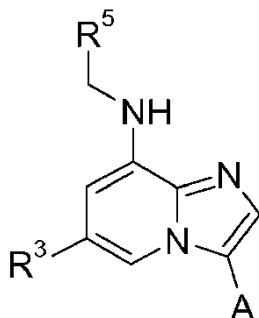
5 **VII**

en el que  $R^3$  y A son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y V es un grupo saliente,

reaccione con un compuesto de fórmula general VIIa:



10 en la que  $R^5$  es como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 proporcionando de ese modo, un compuesto de fórmula general I:

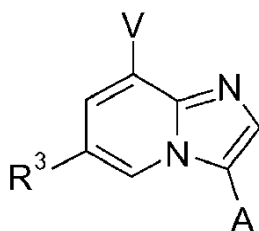


**I**

en el que  $R^3$ ,  $R^5$  y A son como se define para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

15 7. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método la etapa :

- permitir que un compuesto intermedio de fórmula general VII:



**VII**

en la que  $R^3$  y A son como se define para la fórmula general I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y

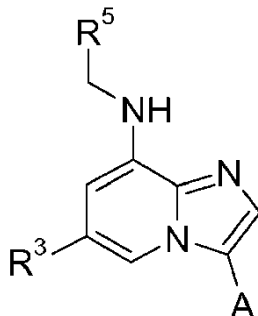
V es un grupo NH<sub>2</sub>

reaccione con un compuesto de fórmula general VIIb:



en la que R<sup>5</sup> es como se define para la fórmula general I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

5 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general I:



I

en la que R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y A son como se define para la fórmula general I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

9. Un compuesto para uso según la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en el que la enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es: un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende :

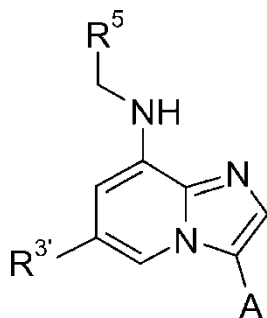
- uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos y

- uno o más agentes seleccionados de: un taxano, tales como Docetaxel, Paclitaxel o Taxol; una epitolona, tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato y Rituximab.

12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en el que la enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia, descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es: un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

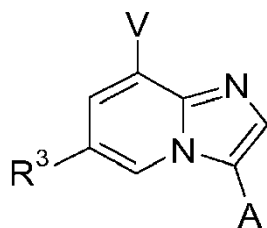
10 14. Un compuesto de fórmula general IV :



IV

en el que R<sup>5</sup> y A son como se define para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y R<sup>3</sup> es un átomo de halógeno.

15. Un compuesto de fórmula general VII :



VII

15 en el que R<sup>3</sup> y A son como se define para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y V es un grupo NH<sub>2</sub> o un átomo de halógeno.