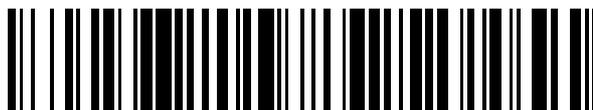


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 034**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/541</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>A61P 15/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2012 PCT/JP2012/063695**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12165399**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12791965 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2716642**

54 Título: **Compuesto de imidazopiridina**

30 Prioridad:

**30.05.2011 JP 2011119826**  
**28.12.2011 JP 2011287682**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.01.2017**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KOGA, YUJI;**  
**MAENO, KYOICHI;**  
**SATO, IPPEI;**  
**IMAMURA, YOSHIMASA;**  
**HANAZAWA, TAKESHI;**  
**IIDA, MAIKO;**  
**OHNE, KAZUHIKO;**  
**IMAMURA, KENICHIRO;**  
**WATANABE, TSUBASA;**  
**NOZAWA, EISUKE y**  
**SHIBATA, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 597 034 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

Compuesto de imidazopiridina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridina útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares, que poseen activación de guanilato ciclasa soluble (GCs) basándose en la mejora de las señales de GMPc.

**Antecedentes de la técnica**

GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) es un importante mensajero intracelular y está implicado en la regulación de diversos fenómenos fisiológicos tales como relajación y proliferación de células musculares lisas, agregación y anexión de plaquetas, y señalización de células nerviosas, a través del control de una proteína quinasa dependiente de GMPc, una fosfodiesterasa, y canales iónicos. GMPc se produce catalíticamente a partir de trifosfato de guanosina (GTP) mediante una guanilato ciclasa en respuesta a diversas estimulaciones extracelulares e intracelulares. Se han informado dos grupos de guanilato ciclasas hasta la fecha, es decir, guanilato ciclasas formadas por partículas estimuladas por mensajeros peptídicos (por ejemplo, péptidos natriuréticos auriculares, péptidos natriuréticos cerebrales, y similares) y guanilato ciclasa soluble estimulada por óxido nítrico (NO).

La GCs es una de las moléculas diana más importantes del NO que es un mensajero que desempeña un papel muy importante en mantener la homeostasis del cuerpo, y forma una ruta NO/GCs/GMPc. Se ha informado que esta enzima está constituida por dos subunidades, cada heterodímero contiene un hemo, y el hemo desempeña un papel principal en el mecanismo de activación. Se cree que cuando el NO se une al hierro del hemo, la enzima cambia a una conformación activa. Por lo tanto, no existe ninguna estimulación por NO con preparaciones enzimáticas que no contienen ningún hemo. Aunque el monóxido de carbono (CO) también se une al hierro del hemo, la estimulación mediante CO es significativamente inferior que mediante NO.

La GCs está constituida por subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . El análisis de GCc a partir de distribuciones específicas de tejido y en diferentes etapas de crecimiento ha demostrado múltiples isotipos con diferentes composiciones de subunidad. La distribución de las subunidades respectivas se ha estudiado en mamíferos incluyendo seres humanos, y se reconoce ampliamente que las subunidades  $\alpha 1$  y  $\beta 1$  se expresan en numerosos tejidos y las formas  $\alpha 1\beta 1$  tienen un patrón de un heterodímero que trabaja funcionalmente. También se han reconocido subunidades  $\alpha 2$ , que existen en menos órganos en comparación con las  $\alpha 1$ , y se ha informado que las subunidades  $\alpha 2$  se expresan con mayor frecuencia que las  $\alpha 1$  en el cerebro, pulmones, colon, corazón, bazo, útero, y placenta. Las subunidades denominadas  $\alpha 3$  y  $\beta 3$  se aislaron de cerebro humano, pero son homólogas a  $\alpha 1$  y  $\beta 1$ . Además, de acuerdo con estudios recientes, se han identificado subunidades  $\alpha 2i$  que contienen una inserción en el dominio catalítico. Todas las subunidades exhiben una alta homología en las regiones del dominio catalítico.

En condiciones fisiopatológicas, se ha informado que existe inhibición de producción o promoción de la degradación de los factores de activación de GCs tales como NO por razones de aumento de la generación de radicales libres, y similares. Con una disminución de los factores de activación de GCs, se atenúan las señales de NO/GCs/GMPc, lo que da como resultado, por ejemplo, aumento de la presión sanguínea, activación de plaquetas, o aumento de la proliferación celular y adhesión celular. Como resultado, se produce una diversidad de enfermedades cardiovasculares, específicamente, hipertensión (incluyendo hipertensión pulmonar), aterosclerosis, enfermedades arteriales periféricas, estenosis del canal espinal lumbar, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía, y disfunción sexual. Por lo tanto, se cree que un nuevo fármaco que tenga un mecanismo para activar selectivamente GCs tiene el potencial de normalizar la producción de GMPc, y de ese modo se pueden tratar o prevenir tales enfermedades.

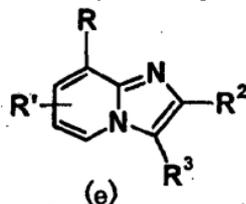
Se conocen como activadores de GCs, por ejemplo, los "estimulantes dependientes de hemo" que activan GCs dependiendo de grupos hemo, tales como donadores de NO como se describe posteriormente y similares, y "activadores independientes de hemo" que son independientes de los grupos hemo (Documento de No Patente 2).

Para la activación de GCs, se ha usado ampliamente hasta la fecha un grupo de compuestos denominados donadores de NO tales como nitratos orgánicos. Estos compuestos son estimulantes dependientes de hemo que activan GCs al metabolizarse *in vivo* para producir NO, que a continuación se une a un átomo de hierro central de un hemo. Sin embargo, los donadores de NO tienen importantes desventajas tales como expresión de resistencia, disminución de los efectos y similares, que se expresan además de los efectos secundarios y, por lo tanto, existe la demanda de un nuevo activador de GCs que no presente estas desventajas.

Por ejemplo, se han informado los compuestos de las siguientes fórmulas (a) a (c) como compuestos que tienen función de activación de GCs (Documento de Patente 1).



[Fórmula química 3]

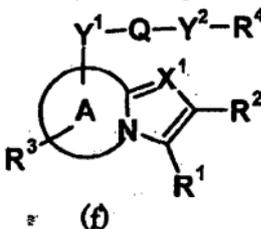


(en la que R significa grupo alcoxi sustituido, R' significa H o fenetilo, R<sup>2</sup> significa H o alquilo inferior, y R<sup>3</sup> significa alquilo sustituido o similar. Para más detalles, véase el documento).

5 Este documento no desvela ni sugiere activadores de GCs, y el compuesto de fórmula (l) de la presente invención que se describe posteriormente tiene una estructura diferente que la del compuesto de fórmula (e) en que el compuesto de fórmula (l) tiene un grupo aminocarbonilo en la posición 3.

10 Además, se han informado compuestos de fórmula (f) útiles para el tratamiento de alergia, inflamación, dolor, o similar como antagonistas de bradiquinina (Documento de Patente 5).

[Fórmula química 4]

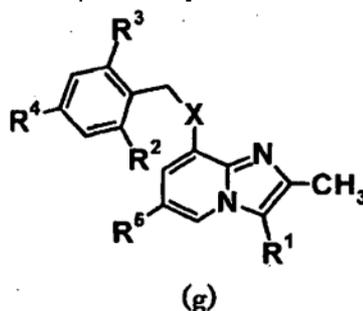


15 (en la que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> significan cada uno hidrógeno, alquilo inferior, o similar, R<sup>4</sup> significa un grupo arilo que puede tener un sustituyente adecuado, o similar, Q significa O, NH, o similar, X<sup>1</sup> significa N o C-R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> significan cada uno un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, y el Anillo A significa heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros. Para más detalles, véase el documento).

20 Este documento no desvela ni sugiere activadores de GCs, y el compuesto de fórmula (l) de la presente invención que se describe posteriormente tiene una estructura diferente que la del compuesto de fórmula (f) en que el compuesto de fórmula (l) tiene un grupo aminocarbonilo en la posición 3.

25 Además, se han informado compuestos de fórmula (g) con actividades inhibitoras de la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y útiles para la inhibición de secreción de ácido gástrico (Documento de Patente 6).

[Fórmula química 5]

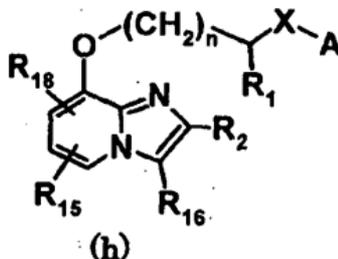


30 (en la que R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno alquilo inferior, R<sup>4</sup> es H o halógeno, R<sup>5</sup> es H, halógeno, o alquilo inferior, y X es NH u O. Para más detalles, véase el documento).

Este documento no desvela ni sugiere activadores de GCs, y el compuesto de fórmula (l) de la presente invención que se describe posteriormente tiene una estructura diferente que la del compuesto de fórmula (g) en que el compuesto de fórmula (l) tiene un grupo aminocarbonilo en la posición 3.

Además, se han desvelado compuestos de fórmula (h) como moduladores de canales iónicos cardiacos y agentes antiarrítmicos (Documento de Patente 7).

[Fórmula química 6]

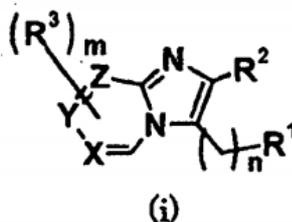


5 (en la que R<sub>2</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, y R<sub>18</sub> son cada uno Br, Cl, F, carboxi, H, -OH, hidroximetilo, o similar, y R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, bencilo, o similar. Para más detalles, véase el documento).

10 Este documento no desvela ni sugiere activadores de GCs, y el compuesto de fórmula (l) de la presente invención que se describe posteriormente tiene una estructura diferente que la del compuesto de fórmula (h) en que el compuesto de fórmula (l) tiene un grupo aminocarbonilo en la posición 3.

15 Además, se han informado compuestos de fórmula (i) útiles como fármacos para tratar infección bacteriana, particularmente tuberculosis (Documento de Patente 8).

[Fórmula química 7]



20 (en la que X, Y, y Z son cada uno CH o similar, n es 0 o similar, m es 1 o similar, R<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o similar, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> o similar, R<sup>3</sup> es -OR<sup>6</sup> o similar, y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, o similar. Para más detalles, véase el documento).

25 Este documento desvela específicamente un compuesto, en el que X, Y, y Z son cada uno CH, n es 0, R<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, m es 1, R<sup>3</sup> es -OR<sup>6</sup>, y R<sup>6</sup> es H, metilo, o difluorometilo. Sin embargo, este documento no desvela ni sugiere activadores de GCs, y el compuesto de fórmula (l) de la presente invención que se describe posteriormente tiene una estructura diferente que la de los compuestos que se desvelan en este documento en que el sustituyente A<sup>1</sup> es alquilo inferior.

#### Técnica relacionada

30 Documentos de Patente

[Documento de Patente 1] Panfleto de Publicación Internacional WO 2008/031513

[Documento de Patente 2] Panfleto de Publicación Internacional WO 2003/076408

35 [Documento de Patente 3] Panfleto de Publicación Internacional WO 2000/027394

[Documento de Patente 4] Panfleto de Publicación Internacional WO 2001/032604

[Documento de Patente 5] JP-A-H7-242666

[Documento de Patente 6] Panfleto de Publicación Internacional WO 1998/37080

[Documento de Patente 7] Panfleto de Publicación Internacional WO 2001/096335

40 [Documento de Patente 8] Panfleto de Publicación Internacional WO 2011/113606

[Documento de No Patente 1] Blood (1994), Vol. 84, p. 4226

[Documento de No Patente 2] Journal of Cardiovascular Pharmacology (2010), Vol. 56, p. 229

[Documento de No Patente 3] Journal of Medicinal Chemistry (1985), Vol. 28, p. 876

45

**Divulgación de la invención****Problema técnico**

5 Problemas que se solucionan con la invención

Se proporcionan compuestos de imidazopiridina, útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares, que poseen actividades de guanilato ciclasa soluble (GCs) basadas en la mejora de señales de GMPc.

10

**Medios para solucionar los problemas**

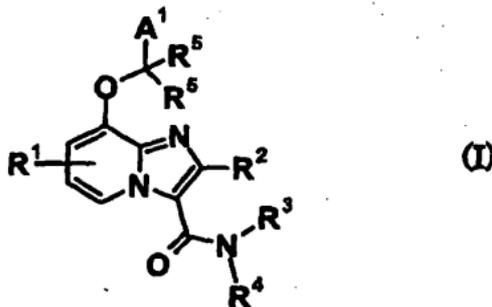
Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos de compuestos que tienen activación de GCs y, como resultado, han descubierto que los compuestos de fórmula (I) que son compuestos de imidazo[1,2-a]piridina que tienen un grupo carbamoilo en la posición 3 y un sustituyente unido a la posición 8 a través de un átomo de oxígeno, y una sal de los mismos, poseen activación de GCs, y son útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, en particular, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, e hipertensión (incluyendo hipertensión pulmonar), completando de este modo la presente invención.

15

20

Es decir, la presente invención se refiere un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula química 8]



25

en la que:

30

A<sup>1</sup> es ciclohexilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es R<sup>0</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

cada R<sup>5</sup> es H;

R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup>;

35

Y es alquileo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>2</sup>;

el Grupo G<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH;

A<sup>2</sup> es H, cicloalquilo, piridilo, o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub> y -CO<sub>2</sub>H;

40

A<sup>3</sup> es cicloalquilo seleccionado entre ciclopentilo, indanilo, dihidrociclopentatienilo, dihidrociclopentafuranilo, y dihidrociclopentapirrolilo, estando estos grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, o A<sup>3</sup> es piperidilo o pirrolidilo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>,

el Grupo G<sup>1</sup> es R<sup>0</sup>, halógeno, -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -NO<sub>2</sub>, fenilo, y -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; y cada R<sup>0</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

45

Además, a menos que se describa específicamente otra cosa, cuando los símbolos de una fórmula de la presente memoria descriptiva también se usan en otras fórmulas, los símbolos iguales indican significados iguales.

50

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal de los mismos. Además, dichas composiciones farmacéuticas incluyen agentes para tratar enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, que incluyen compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de prevención o tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial periférica oclusiva, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión, o hipertensión pulmonar. A este respecto, los "sujetos" que se van a tratar se refiere a seres humanos u otros animales con necesidad de la prevención al tratamiento y, en cierta realización, seres humanos con necesidad de la prevención o el tratamiento.

### Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) posee activación de GCs y se puede usar como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía, disfunción sexual, hipertensión pulmonar o similares.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá con detalle la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, la "enfermedad cardiovascular" se refiere a una enfermedad basada en síntomas anómalos de los órganos circulatorios tales como corazón, vasos sanguíneos, y similares. Entre estas, se conoce que la "enfermedad cardiovascular relacionada con GCs" está implicada en un sistema NO/GCs/GMPc, y es una enfermedad cardiovascular que se puede tratar o prevenir por activación de GCs. Algunos ejemplos de las mismas incluyen hipertensión (incluyendo hipertensión pulmonar), aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía, disfunción sexual, y similares. En otra realización, la "enfermedad cardiovascular relacionada con GCs" es claudicación intermitente e isquemia crítica de extremidades causadas por enfermedades arteriales periféricas. En otra realización, es claudicación intermitente causada por enfermedades arteriales periféricas y, en otra realización, isquemia crítica de extremidades causada por enfermedades arteriales periféricas.

Aquí, algunos ejemplos de enfermedades arteriales periféricas incluyen vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad de Raynaud, y síndrome de Raynaud.

La "enfermedad arterial periférica" es un trastorno en el que la estenosis y las oclusiones causadas por aterosclerosis, trombosis y otros deterioros producen un flujo sanguíneo deficiente, especialmente en las extremidades inferiores. Los síntomas son piernas o pies fríos, claudicación intermitente, dolor en las extremidades inferiores e isquemia crítica de extremidades (úlceras y necrosis en las extremidades inferiores). El diagnóstico y las directrices de tratamiento para la enfermedad arterial periférica se pueden encontrar en la siguiente referencia: Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg, 2007, 33(1), S1.

"Claudicación intermitente" significa, en una realización, claudicación intermitente causada por enfermedades arteriales periféricas y, en otra realización, claudicación intermitente causada por enfermedad arterial periférica oclusiva.

"Isquemia crítica de extremidades" significa, en una realización, isquemia crítica de extremidades causada por enfermedades arteriales periféricas y, en otra realización, isquemia crítica de extremidades causada por enfermedad arterial periférica oclusiva.

Además, la "enfermedad cardiovascular relacionada con GCs" significa, en una realización, hipertensión o hipertensión pulmonar.

"Hipertensión" significa, en una realización, hipertensión esencial, variabilidad anómala de la presión sanguínea circadiana, hipertensión renal parenquimal, hipertensión renovascular, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, hibernoma, o hipertensión asociada a enfermedades endocrinas. La "hipertensión pulmonar" es, en cierta realización, hipertensión pulmonar de las arterias pulmonares, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades cardíacas, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o enfermedades pulmonares intersticiales, o hipertensión pulmonar asociada a enfermedades crónicas trombóticas u obstructivas.

El "alquilo inferior" es un grupo monovalente formado por la retirada de cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento denominado simplemente C<sub>1-6</sub>), y es especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o similar, en otra realización, alquilo C<sub>1-4</sub>, y en otra realización más, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

- 5 El "alquileo C<sub>1-10</sub>" es un grupo divalente formado por la retirada de dos cualesquiera átomos de hidrógeno de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y es, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno, o similar, en otra realización, metileno o etileno, y en otra realización más, metileno.
- 10 El "alquileo inferior" significa "alquileo C<sub>1-6</sub>" entre el "alquileo C<sub>1-10</sub>" anterior, y es, en cierta realización, metileno, etileno, trimetileno, o similar, y en otra realización, metileno o etileno.
- 15 El "alquilenilo C<sub>2-10</sub>" es un grupo divalente formado por la retirada de dos cualesquiera átomos de hidrógeno de un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene un doble enlace y de 2 a 10 átomos de carbono. Es, en cierta realización, etilideno, propenileno, o butenileno, en otra realización, etilideno, y en otra realización más, trans-1,2-etilideno.
- 20 El "cicloalquilo," es un grupo de anillos hidrocarburo saturado C<sub>3-10</sub>, que puede tener un puente, se puede combinar con otro cicloalquilo para formar un anillo espiránico, puede tener un enlace parcialmente insaturado y puede estar condensado con un anillo seleccionado entre un anillo de benceno, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, y un anillo de pirrol. Algunos ejemplos del "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, ciclohexenilo, espiro[3.5]nonilo, dihidrociclopentatienilo, dihidrociclopentafuranilo, dihidrociclopentapirrolilo, o similar. En cierta realización, "cicloalquilo" es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, en otra realización, ciclohexilo, y en otra realización más, indanilo. Aquí, cuando se condensa con un anillo de pirrol, el cicloalquilo está condensado con un enlace carbono-carbono del anillo de pirrol.
- 25 El "halógeno" es F, Cl, Br, o I, y en cierta realización, F o Cl.
- 30 El "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno, en cierta realización, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y en otra realización, difluorometilo o trifluorometilo.
- 35 El "arilo" es un grupo de anillos hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico C<sub>6-14</sub>, en cierta realización, fenilo o naftilo, y en otra realización, fenilo.
- 40 "Heteroarilo" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como átomos constituyentes del anillo. El "heteroarilo" es, en cierta realización, heteroarilo monocíclico, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, o similar, en otra realización, heteroarilo bicíclico, por ejemplo, indolilo, quinolilo, quinoxalinilo, o similar, y en otra realización más, piridilo, tienilo, o indolilo.
- 45 El "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" es un heterociclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo del anillo y puede contener además uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y puede estar condensado con un anillo de benceno. Algunos ejemplos del grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, azocanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, y grupos formados por fusión de uno cualquiera de estos grupos de anillos con un anillo de benceno. El grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno es, en otra realización, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, o indolin-1-ilo, y en otra realización más, pirrolidinilo o indolin-1-ilo.
- 50 El "heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" significa un monociclo que contiene un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo del anillo entre el "heteroarilo" anterior, y es, en cierta realización, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, o oxadiazolilo, y en otra realización, piridilo.
- 55 El "heterocicloalquilo" es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 14 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como átomos constitutivos del anillo, y puede formar un puente o estar condensado. El "heterocicloalquilo" es, en cierta realización, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolino, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, o quinuclidinilo, y en otra realización, pirrolidinilo, piperidilo, o indolinilo.
- 60 La expresión "opcionalmente sustituido" significa no sustitución o sustitución con 1 a 5 sustituyentes. Es, en cierta realización, no sustitución o sustitución con 1, 2 o 3 sustituyentes, en otra realización, no sustitución o sustitución con 1 o 2 sustituyentes, en otra realización más, no sustitución o sustitución con un sustituyente, en otra realización adicional más, sustitución con dos sustituyentes, en otra realización adicional más, sustitución con un sustituyente, y en otra realización adicional más, no sustitución. Si hay una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- 65 A continuación se muestran ciertas realizaciones de la presente invención.

(1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo.

(2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>2</sup> es metilo.

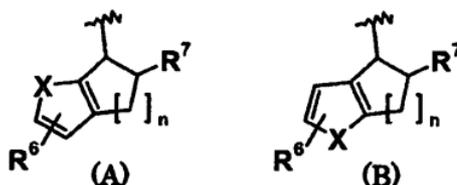
5 (3-1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, y A<sup>2</sup> es H, piridilo, o fenilo opcionalmente sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

(3-2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, y A<sup>3</sup> es piperidilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, o pirrolidilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>; en otra realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, y A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>. Aquí, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que el Grupo G<sup>1</sup> incluye, en cierta realización, halógeno, R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>H, y -OH; en una realización adicional, -OH, fenilo, y -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

10 (3-3) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula (A) o (B):

15

[Fórmula química 9]



R<sup>6</sup> es H, halógeno, o alquilo inferior, R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, o -NO<sub>2</sub>, X es NH, NR<sup>0</sup>, O, S, o -HC=CH-, y n es 1.

20 (3-3-1) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (A).

(3-3-2) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (B).

25 (3-3-3) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que X es -HC=CH-.

(3-3-4) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (A), y X es S.

(3-3-5) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (B), y X es S.

30 (3-3-6) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que X es -HC=CH-, y R<sup>6</sup> es H, F, o metilo, en otra realización, R<sup>6</sup> es F o metilo, en otra realización más, R<sup>6</sup> es H, en otra realización más, R<sup>6</sup> es F, y en una realización adicional, R<sup>6</sup> es metilo.

(3-3-7) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que X es -HC=CH-, y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H o -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, en otra realización, R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H, y en una realización adicional, R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>.

(3-3-8) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (3-3), en el que X es S o -HC=CH-.

35

(3-4) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, -Y-A<sup>2</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula (C) o (D):

[Fórmula química 10]

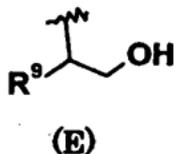


40

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior, y el anillo Z es piridilo sin sustituir.

(3-5) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, -Y-A<sup>2</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula (E):

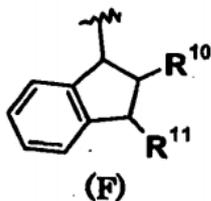
[Fórmula química 11]



y R<sup>9</sup> es fenilo o alquilo inferior.

- 5 (3-6) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula (F):

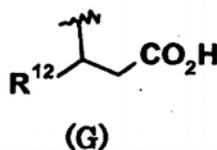
[Fórmula química 12]



R<sup>10</sup> es H o -OH, y R<sup>11</sup> es H o -OH.

- 10 (3-7) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, -Y-A<sup>2</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula (G):

[Fórmula química 13]



y R<sup>12</sup> es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo.

- 15 Algunos ejemplos del compuesto que es una combinación de dos o más de los grupos que se describen en (1) a (3-7) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos. (4) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>2</sup> es metilo.

- 20 (5a) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste en los siguientes (5-1), (5-2), y (5-3).

(5-1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es pirrolidilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup> o piperidilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es R<sup>0</sup>.

- 25 (5-2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es halógeno, -CO<sub>2</sub>H, y -OH.

(5-3) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, Y es alquileno C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>2</sup>, el Grupo G<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH, y A<sup>2</sup> es H, o fenilo opcionalmente sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

- 30 (5b) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste en (5-1) y el siguiente (5-4).

(5-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es halógeno, R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>H, y -OH.

- 35 (5-5) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, -Y-A<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula (C), y R<sup>8</sup> es H.

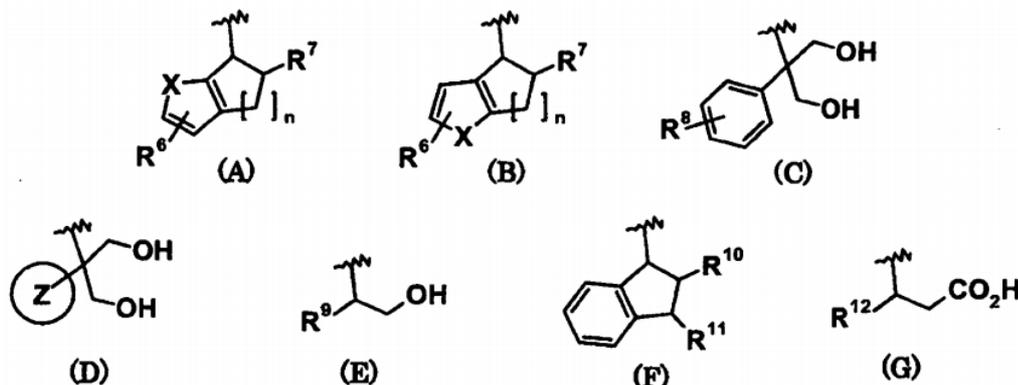
(5-6) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es ciclopentilo o piperidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es -OH, fenilo, y -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

- 40 (5-7) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente

sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH.

(6-1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo, y R<sup>4</sup> es un grupo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), y (G):

[Fórmula química 14]



en las que R<sup>6</sup> es H, halógeno, o R<sup>0</sup>, R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, o -NO<sub>2</sub>, X es NH, NR<sup>0</sup>, O, S, o -HC=CH-, n es 1, R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior, Z es piridilo, R<sup>9</sup> es fenilo o alquilo inferior, R<sup>10</sup> es H o -OH, R<sup>11</sup> es H o -OH, y R<sup>12</sup> es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo.

(6-2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo, R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup>, Y es alquileno C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>2</sup>, el Grupo G<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH, y A<sup>2</sup> es H, o fenilo opcionalmente sustituido con -CO<sub>2</sub>H.

(6-2-1) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (C) o (D).

(6-2-2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (E).

(6-3) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es halógeno, -CO<sub>2</sub>H, y -OH.

(6-4) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es ciclopentilo o piperidilo, y el Grupo G<sup>1</sup> es -OH, fenilo, y -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

(6-5) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, o 2,3,6-trifluorofenilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es indanilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, y el Grupo G<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH.

(7) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (6-1), en el que A<sup>1</sup> es 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es F o metilo, y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

(8) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (7), en el que R<sup>6</sup> es F.

(9) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (7), en el que R<sup>6</sup> es metilo.

(10) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (6-1), en el que A<sup>1</sup> es ciclohexilo o 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

(11) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es 2,3,6-trifluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

(12) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que A<sup>1</sup> es 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es A<sup>3</sup>, A<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

(13) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (6-1), en la que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (F).

(14) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (6-1), en la que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (G).

Algunos ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención son los siguientes compuestos.

Los compuestos o sales de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- ácido (3S)-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-3-fenilpropanoico,  
 5 ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
 ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
 ácido (1R,2S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 10 ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
 ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-metilindano-2-carboxílico,  
 ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-5-fluoroindano-2-carboxílico,  
 15 ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
 ácido (1R,2S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
 ácido (S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-metilindano-2-carboxílico,  
 20 ácido (1S,2R)-1-({[2-metil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 25 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1,3-dihidroxi-2-(piridin-2-il)propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-2-propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
 N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

Además, los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos específicos incluidos en la presente invención.

Los compuestos o sales de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 35 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
 40 N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

Además, los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos específicos incluidos en la presente invención.

Los compuestos o sales de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 45 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
 50 N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

Además, los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos específicos incluidos en la presente invención.

55 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1r,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-fenilciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida y  
 60 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-fenilciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

Además, los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos específicos incluidos en la presente invención.

Los compuestos o sales de los mismos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 65 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,

ácido (3R)-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-5-metilhexanoico,  
 8-(ciclohexilmetoxi)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 ácido 3-[(1S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 ácido (3R)-4-ciclobutil-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)butanoico,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-1-sulfamoilpiperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en una sola forma de isómero, aunque la presente invención incluye cualquier otro isómero, en su forma aislada, o en forma de mezclas de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o simetrías axiales en algunos casos y, por lo tanto, pueden existir isómeros ópticos basados en los mismos. La presente invención incluye ambas formas aisladas de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o cualquier mezcla de los mismos.

Además, la presente invención también incluye profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I). Los profármacos farmacéuticamente aceptables son compuestos que tienen grupos que se pueden convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar a través de solvolisis o en condiciones fisiológicas. Algunos ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos que se describen en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 163-198.

Además, las sales del compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) y pueden formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Algunos ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácido tales como acetil leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos y solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Métodos de preparación)

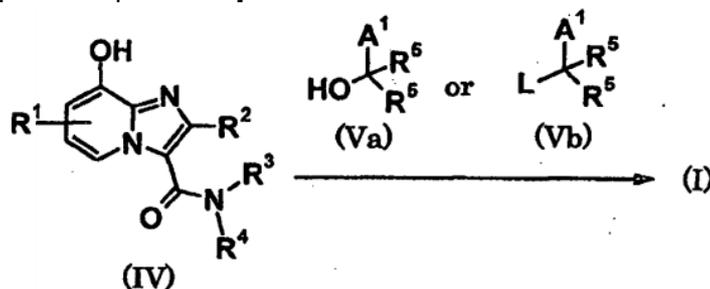
El compuesto de fórmula (I) y las sales del mismo se pueden preparar usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de la misma y por aplicación de diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional pertinente con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional pertinente) en una etapa a partir del material de partida en un compuesto intermedio se puede efectuar dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos se puede seleccionar y usar según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, se pueden preparar profármacos del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto de fórmula (I) obtenido en una etapa a partir de un material de partida en un compuesto intermedio, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo usando métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como esterificación, amidación, deshidratación habituales, y similares.

A continuación, se describirán en el presente documento métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada proceso de producción se puede llevar a cabo por referencia a las Referencias anexas a la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran posteriormente.



[Fórmula química 16]



(en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo, halógeno).

- 5 Además, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar por reacción del compuesto (IV) con el compuesto (Va) o el compuesto (Vb).

Algunos ejemplos del método de preparación que usa el compuesto (Va) incluyen métodos en los que se usan ésteres diazocarboxílicos o amidas diazocarboxílicas conocidos en combinación con fosfinas, (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (reactivo de Tsunoda) o similares. Estos son la denominada reacción de Mitsunobu, o cualquier método modificado de la misma. Los expertos en la materia conocen estas reacciones.

En esta reacción, el compuesto (IV) y el compuesto (V) se usan en cantidades equivalentes, o en una cantidad en exceso para cualquiera de los mismos, y su mezcla se agita en un intervalo de refrigeración a calentamiento a reflujo, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 150 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. El disolvente que se usa en la misma no se limita de forma particular, pero algunos ejemplos del mismo incluyen, hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos.

20 Para esta reacción, por ejemplo, es posible remitirse a siguientes referencias.

Mitsunobu, O.; *Synthesis* (1981), 1

Tsunoda, T. *et al.*, *Tetrahedron Letters* (1995) 36, 2529, *ibid*, (1996) 37, 2463.

25 Por otra parte, cuando se usa el compuesto (Vb), el compuesto (IV) y el compuesto (Vb) se usan en cantidades equivalentes, o en una cantidad en exceso para cualquiera de los mismos, y su mezcla se agita en un intervalo de refrigeración a calentamiento y calentamiento reflujo, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 80 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. El disolvente que se usa en la misma no se limita de forma particular, pero algunos ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y cualquier mezcla de los mismos. Algunos ejemplos de bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil litio, y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, y similares. En algunos casos, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio, y similares.

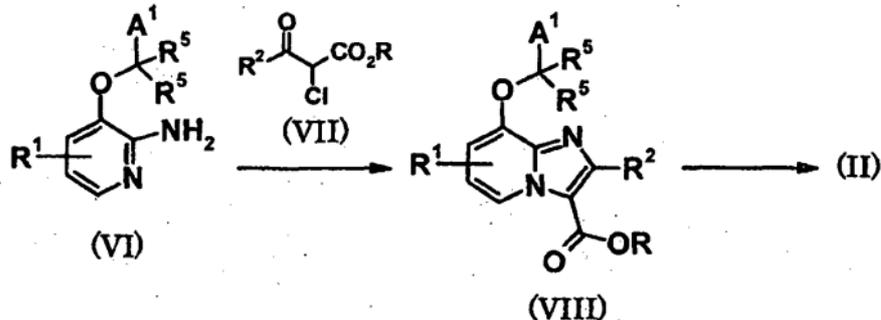
40 Para esta reacción, por ejemplo, es posible remitirse a siguientes referencias.

"Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" Vol. 14 (2005) (Maruzen).

45 (Síntesis de materiales de partida)

[Fórmula química 17]

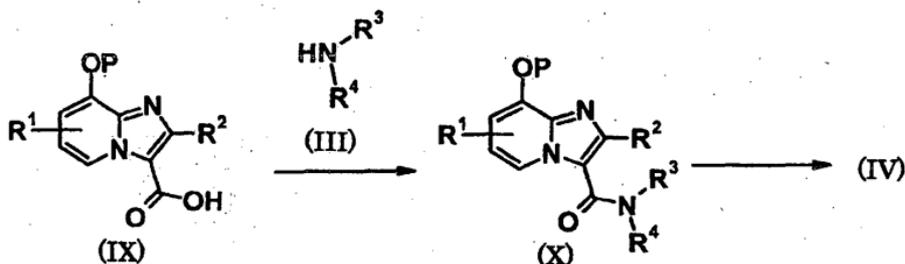


(en las que R es alquilo inferior o similar, por ejemplo, metilo o etilo).

- 5 El material de partida del compuesto (II) se puede preparar por hidrólisis del compuesto (VIII) que se prepara por reacción del compuesto (VI) con el compuesto (VII).

La reacción para preparar el compuesto (VIII) se puede llevar a cabo con el mismo disolvente de reacción y la misma temperatura que en el Proceso de producción 1 (para más detalles, es posible remitirse a los Ejemplos que se describen posteriormente).

[Fórmula química 18]



(en las que P es un grupo protector, por ejemplo, bencilo).

- 15 El material de partida del compuesto (IV) se puede preparar por reacción del compuesto (IX) y el compuesto (III) para preparar el compuesto (X), que de ese modo se somete a desprotección. La reacción del compuesto (IX) con el compuesto (III) se puede llevar a cabo de la misma forma que en el Proceso de producción 1. Además, la desprotección se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos o evidentes para los expertos en la materia.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar y purificar en forma de compuestos libres, sales, hidratos, solvatos, o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar mediante reacciones de formación de sales convencionales.

- 25 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas ordinarias tales como extracción, cristalización fraccionada, cromatografía fraccionada, y similares.

Se pueden preparar diversos isómeros seleccionando compuestos de partida apropiados o mediante separación usando la diferencia de propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se pueden obtener isómeros ópticos por medio de un método de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

- 35 (Ejemplos de ensayo)

Las actividades farmacológicas del compuesto de fórmula (I) se confirmaron en los siguientes ensayos.

Ejemplo de ensayo 1: medición de la activación de GCs (enzima)

- 40 La actividad de GCs se evaluó midiendo la cantidad de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que se produce por GCs purificada humana.

5 Se disolvió un compuesto de ensayo en DMSO y se diluyó 20 veces con agua ultrapura. Se añadieron 2 µl de solución de compuesto de ensayo diluida (concentración máxima 100 µM), 2 µl de una solución de sustrato [TEBA 0,5 µM, ditioneitol 0,03 µM, GTP 0,01 µM, MgCl<sub>2</sub> 0,04 µM, y nitroprusiato sódico 0,03 µM (SNP)], y 6 µl de suspensión enzimática humana, a placas de 384 pocillos (fabricadas por Greiner Bio-One), y se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. La determinación cuantitativa de GMPc es usando HTRF que se basa en la competición entre el GMPc de la muestra y el GMPc marcado con colorante fluorescente por la unión a un anticuerpo específico de GMPc.

10 A continuación se muestran los resultados de algunos compuestos de Ejemplo que son los compuestos de fórmula (I) de la presente invención. La activación de GCs del compuesto de ensayo se calculó tomando la activación cuando no se añadió compuesto como un 100 %. En comparación con la activación cuando no se añadió el compuesto, se reconoció que un compuesto que tiene una activación de GCs de más de un 300 % posee activación de GCs. Además, en las Tablas, Ej. representa el número de Ejemplo en el que se describe el compuesto de ensayo y la activación de GCs [%] representa la activación de GCs (%).

15 Además, se calculó el valor CE<sub>50</sub> [µM] de como otro parámetro para expresar la activación de GCs. Este parámetro indica la concentración del compuesto evaluado que produce un 50 % de activación máxima, que se calcula basándose en la activación máxima cuando se añade el compuesto del Ejemplo 102, que se toma como un 100 %. A este respecto, cuando se evaluó un activador de GCs conocido, YC-1 (Lifiguat, [5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-2-furil]metanol), de acuerdo con el Ejemplo de ensayo 1 anterior, su activación máxima fue un 52 % de la activación máxima para el compuesto del Ejemplo 102. Además, "-" significa ninguna evaluación.

[Tabla 1]

Ej.	Activación de GCs [%]	CE <sub>50</sub> [µM]
Ej. 12	-	3,0
Ej. 102	-	2,8
Ej. 104	> 1000	-
Ej. 110	> 1000	-
Ej. 119	-	2,9
Ej. 126	-	11
Ej. 179	-	2,7
Ej. 205	> 1000	-
Ej. 224	> 1000	-
Ej. 226	> 1000	6,7
Ej. 247	-	2,4
Ej. 251	> 1000	6,1
Ej. 259	> 1000	-
Ej. 321	> 1000	4,5
Ej. 323	-	13
Ej. 341	980	6,9
Ej. 424	> 1000	2,4
Ej. 430	-	2,6
Ej. 434	-	7,3
Ej. 436	> 1000	-
Ej. 633	830	-
Ej. 693	> 1000	17
Ej. 695	> 1000	-
Ej. 698	> 1000	19
Ej. 699	> 1000	15

Ej. 702	> 1000	6,2
Ej. 704	> 1000	11
Ej. 705	-	11
Ej. 706	> 1000	4,7
Ej. 759	-	2,2
Ej. 760	-	5,9
Ej. 766	-	17
Ej. 767	-	3,0
Ej. 772	-	5,4
Ej. 776	-	15
Ej. 778	-	6,3
Ej. 797	-	8,9
Ej. 798	-	8,6
Ej. 822	-	5,6
Ej. 828	-	7,6
Ej. 829	-	2,7
Ej. 834	-	4,1

Ejemplo de ensayo 2: aumento del flujo sanguíneo *in vivo*

5 Se midió el flujo sanguíneo de las extremidades posteriores de ratas anestesiadas con pentobarbital mediante el siguiente método de ensayo.

10 Se usaron ratas macho Wistar. Se preparó un líquido de administración por adición de N,N-dimetilformamida, polietilenglicol 400, TWEEN 80, una solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa, una solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico, y ácido clorhídrico 0,1 M al compuesto de ensayo y disolución del compuesto de ensayo de forma apropiada dependiendo del compuesto. El líquido de administración preparado de ese modo se administró por vía oral y, 2 horas después, se midió el flujo sanguíneo en las extremidades posteriores usando un dispositivo de formación de imágenes de flujo sanguíneo por láser (PIM II Integral) con anestesia con administración intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital.

15 Los compuestos de los Ejemplos 244, 259, y 341 de la presente invención exhibieron cada uno un efecto de aumento del flujo sanguíneo con una dosis de 30 mg/kg. Además, los compuestos de los Ejemplos 12, 102, 119, 179, 247, 251, 321, 424, 430, 693, 698, 699, 702, 704, 706, 759, 760, 767, y 834 exhibieron cada 11 efecto de aumento del flujo sanguíneo con una dosis de 10 mg/kg.

20 Ejemplo de ensayo 3: medición del efecto antihipertensivo *in vivo*

25 Se usaron ratas macho Wistar. Tres días antes de la administración del fármaco, se insertó una cánula (PE-50, Becton, Dickinson y Company, Japón) llena con solución salina fisiológica con heparina (200 U/ml, Ajinomoto Pharmaceuticals Co., Ltd.) y se colocó en la arteria carótida común con anestesia con administración intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital. El otro extremo de la cánula se expuso a la parte posterior del cuello a través de la subcutánea. Después del periodo de recuperación, la cánula colocada se conectó a un transductor de presión (Life Kit DTS DX-100, Nihon Kohden Corporation) para registrar la forma de onda de la presión sanguínea a través de los instrumentos Polygraph (AP-641 G, Nihon Kohden Co., Ltd.) y PowerLab (ML870 PowerLab8/30 (AD Instruments Japón)). La frecuencia cardíaca se calculó usando una unidad de medición de frecuencia cardíaca (AT-601G, Nihon Kohden Co., Ltd.). Después de la estabilización de la presión sanguínea, el fármaco se administró por vía oral para medir la presión sanguínea y las frecuencias cardíacas. Los compuestos de ensayo se administraron mediante adición apropiada de N,N-dimetilformamida, polietilenglicol 400, TWEEN 80, una solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa, una solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico, y ácido clorhídrico 0,1 M en los mismos de acuerdo con los compuestos y disolución.

35 Los resultados de la medición de acuerdo con el Ejemplo de ensayo 3 se muestran a continuación de acuerdo con el siguiente criterio con un valor máximo de la reducción media de presión sanguínea. A: <20 mmHg, B: 20 a 40 mmHg, y C: >40 mmHg.

[Tabla 1-1]

	Dosis de administración (mg/kg po)	Reducción de la presión sanguínea
Ej. 180	30	B
Ej. 422	30	C
Ej. 431	10	B
Ej. 434	30	C
Ej. 827	10	B

- 5 En los Ejemplos de ensayo 1 y 2 anteriores, se confirmó en varios compuestos de Ejemplo de la presente invención que poseen activación de GCs y acción de mejora del flujo sanguíneo. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, en particular, enfermedades arteriales periféricas, así como claudicación intermitente e isquemia crítica de extremidades causadas por las enfermedades arteriales periféricas mencionadas anteriormente o similares.
- 10 Además, en el Ejemplo de ensayo 3 anterior, se confirmó en varios compuestos de Ejemplo de la presente invención que poseen efecto antihipertensivo. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar hipertensión, o similar.
- 15 Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como ingrediente activo se pueden preparar usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para la preparación farmacéutica, vehículos para la preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos usados habitualmente.
- 20 La administración se puede realizar mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, soluciones transdérmicas, pomadas, partes transdérmicos, soluciones transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.
- 25 Las composiciones sólidas para administración oral se usan en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En tales composiciones sólidas, se mezclan uno o más ingredientes activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, las composiciones pueden contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes disgregantes, estabilizantes, o agentes de ayuda de solubilización. Si fuera necesario, los comprimidos o las píldoras se pueden revestir con azúcar o películas de sustancias solubles en el estómago o intestino.
- 30 Las composiciones líquidas para administración oral comprenden emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, o elixires farmacéuticamente aceptables o similares, y también comprenden diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol (EtOH). Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes de ayuda de solubilización, agentes humectantes, y
- 35 agentes de suspensión, edulcorantes, aromas, aromatizantes, o antisépticos.
- 40 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, o emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Tales composiciones pueden contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de dispersión, estabilizantes, o agentes de ayuda de solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclas de bactericidas, o irradiación. Además, estos también se pueden usar para preparar composiciones sólidas estériles, y disolverse o suspenderse en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes de su uso.
- 45 Algunos agentes para uso externo incluyen pomadas, esparadrapos, cremas, jaleas, emplastos, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones usados generalmente, y similares.
- 50 Como agentes transmucosos tales como inhaladores, agentes transnasales, y similares, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir de forma apropiada a esto excipientes conocidos, y además agentes de ajuste de pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, agentes de espesamiento o
- 55 similares. Para su administración, se pueden usar dispositivos apropiados para inhalación o aspiración. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal

como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Los inhaladores de polvo seco o similares pueden ser para uso de administración individual o múltiple, y se puede usar polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Alternativamente, estos pueden ser pulverizaciones de aerosol presurizado que usan agentes de eyección, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

5 Para la administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, de peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de forma adecuada de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces a  
10 día. Además, un agente transmucoso se administra con una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces a día. Las dosis se determinan apropiadamente de acuerdo con el individuo, de acuerdo con los síntomas, edad, género, y similares.

15 Aunque varía dependiendo de las rutas de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración, o los tipos de excipientes aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de un 0,01 a un 100 % en peso y, en cierta realización, de un 0,01 a un 50 % en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, como ingrediente activo.

20 El compuesto de fórmula (I) se puede usar en combinación con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es eficaz, como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada se puede administrar simultáneamente, o separadamente y continuamente, o en cualquier intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administran simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden preparar individualmente.

## 25 Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirán con mayor detalle los métodos de preparación para los compuestos de fórmula (I) por referencia a Ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Además, se describirán los procesos de producción para los  
30 compuestos de partida en los Ejemplos de Preparación. El compuesto de fórmula (I) se prepara usando una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para el experto en la materia, además de los Procesos de Producción descritos en los Ejemplos.

35 Además, se pueden usar las siguientes abreviaturas en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación, y Tablas que se describen posteriormente.

EjP.: número de Ejemplo de Preparación, Ej.: número de Ejemplo, Estr.: Fórmula estructural, Dat.: Datos fisicoquímicos (ESI+: ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> o ESI-MS [M]<sup>+</sup>; ESI-: ESI-MS [M-H]<sup>-</sup>; FAB+: FAB-MS [M+H]<sup>+</sup> o FAB-MS [M]<sup>+</sup>; EI+: EI [M]<sup>+</sup>; APCI/ESI+: APCI/ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> o APCI/ESI-MS [M]<sup>+</sup> (APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI); A/E-: APCI/ESI-MS [M-H]<sup>-</sup> (APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI); RMN:  $\delta$  (ppm) de un pico en RMN <sup>1</sup>H y, a menos que se describa otra cosa, a 400 MHz), Me: metilo, Et: etilo, nPr: n-propilo, iPr: isopropilo, nBu: n-butilo, iBu: isobutilo, tBu: terc-butilo, cBu: ciclobutilo, cPr: ciclopropilo, neoPen: neopentilo, cPen: ciclopentilo, nHex: n-hexilo, cHex: ciclohexilo, cHep: cicloheptilo, cOct: ciclooctilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Z: benciloxicarbonilo, TBS: terc-butildimetilsililo, Sint.: Método de preparación (en el que el número  
45 de la sección de Sint. indica que el compuesto se prepara mediante el mismo método que el compuesto que tiene el número de compuesto del Ejemplo de Preparación o el número de compuesto de Ejemplo. Por ejemplo, el compuesto de Ej. 2 en la sección de Sint. se prepara mediante el mismo método que el compuesto del Ejemplo 2; el compuesto de EjP. 2 en la sección de Sint. se prepara mediante el mismo método que el compuesto del Ejemplo de Preparación 2; el compuesto de EjP. 1, 16 en la sección de Sint. se prepara mediante el mismo método que el compuesto del Ejemplo de Preparación 1 seguido del mismo método que el Ejemplo de Preparación 16), (cis) representa que la configuración relativa del compuesto es un isómero cis, (trans) representa que la configuración relativa del compuesto es un isómero trans, y (rac) representa que el compuesto es un racemato, y el racemato es una mezcla de un cuerpo ópticamente activo y su enantiómero (isómero de imagen especular) en una proporción de 1:1, y significa un compuesto ópticamente inactivo.

55 Además, en la presente memoria descriptiva, en lo que respecta a compuestos con carbonos asimétricos, cuando un sustituyente unido a un centro quiral no tiene ninguna notación con respecto a su configuración, entonces significa que la configuración del sustituyente no se ha determinado.

60 Además, en las fórmulas estructurales de las Tablas que se describen posteriormente, cuando se ilustra cualquier sustituyente unido a centros quirales con una estructura plana, y cuando no existe ninguna notación con respecto a la configuración del sustituyente, entonces significa que la configuración del sustituyente no se ha determinado.

65 Además, por conveniencia, la concentración en mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico significa una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido sódico.

Además, los compuestos de los Ejemplos de Preparación 29 a 100, 103, 108, 118 a 128, 132 a 134, 138, 141 a 164, y 202 a 279 se prepararon de la misma forma que en los métodos de los Ejemplos de Preparación 1 a 28, 101 a 102, 104 a 107, 109 a 117, 129 a 131, 135 a 137, 139 a 140, y 165 a 201 que se describen posteriormente y, de ese modo, se describen solo en las Tablas que se describen posteriormente. Para cada Compuesto de Ejemplo de Preparación, sus estructuras químicas se muestran en las Tablas 2 a 20 que se describen posteriormente y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 21 a 31 que se describen posteriormente.

#### Ejemplo de Preparación 1

Una suspensión de 1 g de 5-metil-2-nitropiridin-3-ol, 1,35 ml de (bromometil)ciclohexano, y 1,79 g de carbonato potásico en 10 ml de DMF se agitó a 78 °C durante 12 horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua y hexano/acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fase es. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,8 g de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-metil-2-nitropiridina.

#### Ejemplo de Preparación 2

A una solución de 1,8 g de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-metil-2-nitropiridina en 16 ml de THF se añadieron 325 mg de paladio-carbono al 10 % (húmedo), seguido de agitación durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para obtener 1,38 g de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-metilpiridin-2-amina.

#### Ejemplo de Preparación 3

A una solución de 2 g de 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina en 10 ml de ácido acético se añadieron 1,90 g de N-bromosuccinimida durante 30 minutos con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 30 minutos con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,25 g de 5-bromo-3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina.

#### Ejemplo de Preparación 4

A una solución de 1,38 g de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-metilpiridin-2-amina en 24 ml de tolueno se añadieron 1,21 ml de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo y 1,23 ml de trietilamina, seguido de agitación a 110 °C durante 3 días. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y diisopropil éter a esto para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,52 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 5

A 2,16 g de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo se añadieron 20 ml de THF, 40 ml de etanol, y 20 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación durante 4 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron a esto agua y ácido clorhídrico 1 M. El material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 1,99 g de ácido 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico.

#### Ejemplo de Preparación 6

A una solución de 5,2 g de 8-(benciloxi)-N-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 70 ml de etanol se añadió 1,0 g de paladio-carbono al 10 % (húmedo), seguido de agitación durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadieron hexano y diisopropil éter, seguido de agitación, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 3,5 g de N-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo de Preparación 7

A una solución de 2 g de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo en 20 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 1,24 ml de cloruro de sulfurilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua con refrigeración en hielo, y se añadió además a esto cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,48 g de 2-cloro-3-

ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 8

- 5 A una suspensión de 300 mg de ácido {4-amino-1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}acético en 6 ml de metanol se añadieron 150 µl de cloruro de tionilo, seguido de agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter a esto, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 350 mg de clorhidrato de 4-amino-4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo.

#### 10 Ejemplo de Preparación 9

- 15 A una solución de 1,07 g de (dietoxifosforil)acetato de terc-butilo en 50 ml de THF se añadieron 3,8 ml de una solución 1,12 M de bromuro de metilmagnesio/THF, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida se añadió una solución de 500 µl de n-pentanal en 5 ml de THF, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 726 mg de (2E)-heptan-2-oato de terc-butilo.

#### 20 Ejemplo de Preparación 10

- 25 A una solución de 1,3 ml de (1R)-N-bencil-1-feniletanamina en 15 ml de THF se añadieron 3,7 ml de una solución 1,65 M de n-butil litio/hexano a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente gota a gota una solución de 710 mg de (2E)-heptan-2-oato de terc-butilo en 5 ml de THF a la misma temperatura, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de calentamiento a temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo a esto para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,27 g de (3R)-3-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}heptanoato de terc-butilo. Además, la estructura del producto se determinó de acuerdo con una referencia (Tetrahedron Asymmetry, 17 (2006) 1793-1811, y similares) por S. G. Davis, *et al.*

#### Ejemplo de Preparación 11

- 35 A una solución de 1,15 g de (3R)-3-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}heptanoato de terc-butilo en 30 ml de metanol se añadieron 450 mg de paladio-carbono al 10 %, seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a 4 atm (405 kPa). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 460 mg de (3R)-3-aminoheptanoato de terc-butilo.

40

#### Ejemplo de Preparación 12

- 45 A una suspensión de 510 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico en diclorometano se añadieron 0,30 ml de dicloruro de oxalilo y una gota de DMF con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 603 mg de clorhidrato de cloruro de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico.

#### Ejemplo de Preparación 13

- 50 A una solución de 2 g de 5-hidroxi-6-nitronicotinato de metilo, 1,62 ml de (2-fluorofenil)metanol, y 3,99 ml de tributilfosfina en 40 ml de THF se añadieron 2,54 ml de azodicarboxilato de dietilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo y a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,58 g de 5-[(2-fluorobencil)oxi]-6-nitronicotinato de metilo.

55

#### Ejemplo de Preparación 14

- 60 A una solución de 2,5 g de 5-[(2-fluorobencil)oxi]-6-nitronicotinato de metilo en 25 ml de THF se añadieron 50 ml de etanol, 25 ml de agua, 218 mg de cloruro de amonio, y 1,37 g de hierro, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y al filtrado se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,25 g de 6-amino-5-[(2-fluorobencil)oxi]nicotinato de metilo.

65

## Ejemplo de Preparación 15

A una suspensión de 2,15 g de 6-amino-5-[(2-fluorobencil)oxi]nicotinato de metilo en 43 ml de etanol se añadieron 1,09 ml de bromoacetona, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 1,09 ml de bromoacetona, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo y lavado con solución salina saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,39 g de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 16

A 350 mg de ácido 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico se añadieron 18 ml de etanol y 200 µl de ácido sulfúrico, seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. A presión reducida, el disolvente se retiró por filtración hasta aproximadamente un tercio de la cantidad del mismo, y a continuación se añadieron a esto una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 330 mg de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo.

## Ejemplo de Preparación 17

Una mezcla de 1 g de N-metil-2-nitrobencenosulfonamida, 2,3 g de [(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamato de terc-butilo, 2,5 g de trifetilfosfina, 4,2 ml de azodicarboxilato de dietilo, y 40 ml de tolueno se agitó a 80 °C durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en cloroformo se añadió gel de sílice, seguido de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en 3 ml de diclorometano se añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadieron a esto una solución acuosa de carbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 890 mg de N-[(2R)-2-amino-2-feniletil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida.

## Ejemplo de Preparación 18

A una solución de 200 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-(2,2-dimetoxietil)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 2 ml de dioxano se añadieron ácido clorhídrico 6 M, seguido de agitación durante 7 horas. A la mezcla de reacción se añadieron solución salina saturada y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. A la fase acuosa obtenida se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 165 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-(2-oxoetil)imidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

## Ejemplo de Preparación 19

A una solución de 160 mg de 1-[(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletil]piperidina-4-carboxilato de etilo en 1,5 ml de diclorometano se añadieron 0,7 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron a esto una solución acuosa saturada de carbonato sódico y una solución mixta de cloroformo-metanol en este orden para llevar a cabo la operación de separación de fases. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 120 mg de 1-[(2R)-2-amino-2-feniletil]piperidina-4-carboxilato de etilo.

## Ejemplo de Preparación 20

A una solución de 1 g de metanosulfonato de (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo en 5 ml de THF se añadieron 0,4 ml de piperidina-4-carboxilato de etilo y 1 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 70 °C durante 14 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 160 mg de 1-[(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletil]piperidina-4-carboxilato de etilo.

## Ejemplo de Preparación 21

A 223 mg de (2E)-3-(4-cianofenil)acrilato de terc-butilo se añadieron 12 ml de metanol, 5 ml de THF, 1 ml de una solución de ácido acético, y 90 mg de paladio-carbono al 10 % en este orden, seguido de agitación durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno a 3 atm (304 kPa). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo

para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 177 mg de 3-[4-(aminometil)fenil]propanoato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 22

5 A una solución de 280 mg de 2-(4-cianofenil)-2-metilpropanoato de etilo en 10 ml de etanol se añadieron ácido clorhídrico 1 M y 120 mg de paladio-carbono al 10 % en este orden, seguido de agitación durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno a 3 atm (304 kPa). El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida y se secó para obtener 345 mg de clorhidrato de 2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanoato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 23

15 Una mezcla de 1 g de (2-bromobencil)carbamato de terc-butilo, 1,12 g de (2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo, 16 mg de acetato de paladio, 72 mg de dicitlohexil(2',6'-dimetoxibiofenil-2-il)fosfina, 1,5 g de fosfato potásico, y 20 ml de tolueno se agitó a 100 °C durante 5 días. A la mezcla de reacción se añadió éter, seguido de filtración a través de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 412 mg de (2E)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)metil}fenil)acrilato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 24

25 A una suspensión de 320 mg de hidruro sódico al 60 % en 4 ml de DMF se añadieron 500 mg de (4-cianofenil)acetato de etilo y una solución de 0,41 ml de yoduro de metilo en 2 ml de DMF con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 280 mg de 2-(4-cianofenil)-2-metilpropanoato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 25

35 A una solución de 1 g de clorhidrato de ácido (3S)-3-amino-2-hidroxihexanoico en 10 ml de metanol se añadieron 10 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano, seguido de agitación durante una noche, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron a esto una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 425 mg de (2R,3S)-3-amino-2-hidroxihexanoato de metilo y 130 mg de (2S,3S)-3-amino-2-hidroxihexanoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 26

45 A una solución de 500 mg de (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y 900 mg de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]bórico en 10 ml de diclorometano se añadieron tamices moleculares de 4 Å, 460 mg de acetato de cobre(II), y 0,70 ml de trietilamina en este orden, seguido de agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y a continuación se añadieron al filtrado una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 380 mg de 3-((3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il}benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 27

55 A una solución de 300 mg de (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y 6 ml de N-metil-2-pirrolidona se añadieron 310 mg de 6-cloropiridina-2-carboxilato de metilo y 0,55 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 130 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara, se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 215 mg de 6-((3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il}piridina-2-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 28

65 A 2,02 g de (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo se añadieron 4,86 g de sulfamida y 30 ml de dioxano, seguido de agitación a 95 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron a esto agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el

disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 30 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo, seguido de agitación durante 40 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 1,51 g de clorhidrato de (3S)-3-aminopiperidina-1-sulfonamida.

#### 5 Ejemplo de Preparación 101

10 A 2,36 g de 2a,3,4,8b-tetrahidronafto[1,2-b]azet-2(1H)-ona se añadieron 50 ml de una solución al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol, seguido de agitación a 90 °C durante 6 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron metanol y dietil éter, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 3,08 g de clorhidrato de rac-(1S,2S)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 102

15 A una suspensión de 750 mg de ácido rac-(1R,2R)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]indano-2-carboxílico en 15 ml de metanol se añadieron 0,40 ml de cloruro de tionilo, seguido de agitación durante una noche. El disolvente se evaporó hasta aproximadamente la mitad de la cantidad del mismo a presión reducida, al residuo obtenido se añadió dietil éter, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 512 mg de clorhidrato de rac-(1R,2R)-1-aminoindano-2-carboxilato de metilo.

#### 20 Ejemplo de Preparación 104

25 Una mezcla de 2,64 g de (2-bromo-5-metilfenil)metanol, 246 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio, 2,95 ml de acrilato de terc-butilo, 442 mg de tris(2-metilfenil)fosfina, 2,5 ml de trietilamina, y 24 ml de DMF se agitó a 100 °C durante 24 horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron a esto agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,32 g de (2E)-3-[2-(hidroximetil)-4-metilfenil]acrilato de terc-butilo.

#### 30 Ejemplo de Preparación 105

35 A una solución de 2,32 g de (2E)-3-[2-(hidroximetil)-4-metilfenil]acrilato de terc-butilo en 46 ml de THF se añadieron 4,64 g de tetrabromuro de carbono y 3,67 g de trifenilfosfina con refrigeración en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,73 g de (2E)-3-[2-(bromometil)-4-metilfenil]acrilato de terc-butilo.

#### 40 Ejemplo de Preparación 106

45 A una solución de 1,5 ml de (1R)-N-bencil-1-feniletanamina en 40 ml de THF se añadieron 4,35 ml de n-butil litio (solución 1,62 M en hexano) a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. A la misma temperatura, se añadió a esto una solución de 1,00 g de (2E)-3-[2-(bromometil)-4-metilfenil]acrilato de terc-butilo en 5 ml de THF, seguido de agitación durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de calentamiento a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y a continuación se añadió a esto acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con a solución acuosa 1 M de ácido cítrico, agua, y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,17 g de (1S,2R)-1-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}-5-metilindano-2-carboxilato de terc-butilo. Además, el presente Ejemplo de Preparación está de acuerdo con el método descrito en una referencia (Synlett, 1999, n.º 12, 1919-1920 de D. A. Price).

#### 55 Ejemplo de Preparación 107

60 A 1,10 g de (1S,2R)-1-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}-5-metilindano-2-carboxilato de terc-butilo se añadieron 30 ml de una solución al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron a esto una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 828 mg de (1S,2R)-1-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}-5-metilindano-2-carboxilato de metilo.

65

## Ejemplo de Preparación 109

5 A una solución de 1,67 g de (1S,2R)-1-{bencil[(1R)-1-feniletil]amino}-6-metilindano-2-carboxilato de metilo en 27 ml de ácido acético se añadieron 500 mg de paladio-carbono al 10 % (húmedo), seguido de agitación durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno a 4 atm (405 kPa). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, cloroformo, y metanol para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A una solución del producto purificado obtenido en metanol se añadieron 3 ml de una solución al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 803 mg de clorhidrato de (1S,2R)-1-amino-6-metilindano-2-carboxilato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 110

15 A una solución de 789 mg de (2E)-3-[2-(hidroximetil)-3-metilfenil]acrilato de terc-butilo en 16 ml de metanol se añadieron 82 mg de cloruro de níquel(II). A continuación, se añadieron a esto 240 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 4 horas con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 790 mg de 3-[2-(hidroximetil)-3-metilfenil]propanoato de terc-butilo.

## Ejemplo de Preparación 111

25 A una solución de 770 mg de 3-[2-(hidroximetil)-3-metilfenil]propanoato de terc-butilo en 16 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 4 ml de trietilamina y 1,24 g de un complejo de trióxido de azufre y piridina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 707 mg de 3-(2-formil-3-metilfenil)propanoato de terc-butilo.

## Ejemplo de Preparación 112

35 A una solución de 305 mg de 3-(2-formil-3-metilfenil)propanoato de terc-butilo en 3 ml de THF 3 ml se añadieron 298 mg de (S)-2-metil-2-propanosulfonamida y 0,62 ml de ortotitanato de tetraetilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el material insoluble se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadió cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y posteriormente con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 336 mg de 3-{2-[(E)-{(S)-terc-butilsulfonil}imino]metil}-3-metilfenil}propanoato de terc-butilo.

## Ejemplo de Preparación 113

45 A una solución de 1,122 g de 3-{2-[(E)-{(S)-terc-butilsulfonil}imino]metil}-3-fluorofenil}propanoato de terc-butilo (compuesto del Ejemplo de Preparación 129) en 26,7 ml de THF se añadieron 9,5 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 8,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 390 mg de (1S,2R)-1-[(S)-terc-butilsulfonil]amino}-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de Preparación 113a), y 130 mg de cada uno de (1R,2R)-1-[(S)-terc-butilsulfonil]amino}-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo y (1S,2S)-1-[(S)-terc-butilsulfonil]amino}-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de Preparación 113b y Ejemplo de Preparación 113c).

## Ejemplo de Preparación 114

60 A una solución de 140 mg de (1S,2R)-1-[(S)-terc-butilsulfonil]amino}-7-metilindano-2-carboxilato de terc-butilo en 9,1 ml de acetato de etilo se añadieron 0,88 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 88 mg de (1S,2R)-1-amino-7-metilindano-2-carboxilato de terc-butilo.

## Ejemplo de Preparación 115

5 A 12 mg de (1S,2R)-1-[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo (compuesto del Ejemplo de Preparación 113a) se añadieron 0,4 ml de una solución al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron 1 ml de una solución al 10 % de cloruro de hidrógeno/metanol, seguido de agitación a 50 °C durante 6 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadieron al residuo obtenido una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6 mg de (1S,2R)-1-amino-7-fluoroindano-2-carboxilato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 116

15 Una suspensión de 1 g de 2-bromotiofeno-3-carbaldehído, 3,8 ml o acrilato de terc-butilo, 120 mg de acetato de paladio, 420 mg de bromuro de tetra-n-butilamonio, y 610 mg de carbonato potásico en 10 ml de DMF se agitó a 100 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara, el material insoluble se filtró a través de Celite, y al filtrado se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 660 mg de (2E)-3-(3-formil-2-tienil)acrilato de terc-butilo.

## Ejemplo de Preparación 117

25 A una solución de 650 mg de (2E)-3-(3-formil-2-tienil)acrilato de terc-butilo en 15 ml de metanol se añadieron 150 mg de paladio-carbono al 10 %, seguido de agitación durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración a través de Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 530 mg de 3-(3-formil-2-tienil)propanoato de terc-butilo.

## 30 Ejemplo de Preparación 129

Se preparó 3-{2-[(E)-[(S)-terc-butilsulfinil]imino]metil}-3-fluorofenil}propanoato de terc-butilo usando (S)-2-metil-2-propanosulfonamida mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 112 como se ha descrito anteriormente.

## 35 Ejemplo de Preparación 130

40 Se preparó 3-(2-[(E)-[(terc-butilsulfinil)imino]metil]-3-fluorofenil)propanoato de terc-butilo en forma de un racemato usando 2-metil-2-propanosulfonamida en forma de un racemato mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 112 como se ha descrito anteriormente.

## Ejemplo de Preparación 131

45 Se preparó 3-{2-[(E)-[(R)-terc-butilsulfinil]imino]metil}-3-fluorofenil}propanoato de terc-butilo usando (R)-2-metil-2-propanosulfonamida mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 112 como se ha descrito anteriormente.

## Ejemplo de Preparación 135

50 Se preparó rac-(1R,2R)-1-[(terc-butilsulfinil)amino]-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo usando 3-(2-[(E)-[(terc-butilsulfinil)imino]metil]-3-fluorofenil)propanoato de terc-butilo (compuesto del Ejemplo de Preparación 130) en forma de un racemato mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 113 como se ha descrito anteriormente.

## 55 Ejemplo de Preparación 136

60 Se preparó (1R,2S)-1-[(R)-terc-butilsulfinil]amino}-7-fluoroindano-2-carboxilato de terc-butilo usando 3-{2-[(E)-[(R)-terc-butilsulfinil]imino]metil}-3-fluorofenil}propanoato de terc-butilo (compuesto del Ejemplo de Preparación 131) mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 113 como se ha descrito anteriormente. Además, el compuesto del Ejemplo de Preparación 136 y el compuesto del Ejemplo de Preparación 113a son enantiómeros (isómeros de imagen especular) uno con respecto al otro.

## Ejemplo de Preparación 137

65 A una solución de 120 mg de (4S,5R)-4-[(S)-terc-butilsulfinil]amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto del Ejemplo de Preparación 133) en 7 ml de acetato de etilo se añadieron 0,7 ml de una

solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadió diisopropil éter al residuo obtenido. El material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 95 mg de clorhidrato de (4S,5R)-4-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxilato de terc-butilo.

5 Ejemplo de Preparación 139

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 135 mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 115 como se ha descrito anteriormente.

10 Ejemplo de Preparación 140

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 136 mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 115 como se ha descrito anteriormente. Además, el compuesto del Ejemplo de Preparación 140 y el compuesto del Ejemplo de Preparación 115 son enantiómeros (isómeros de imagen especular) uno con respecto al otro.

Ejemplo de Preparación 165

20 A 820 mg de [(1S)-1-(3-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo se añadieron 113 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 62 mg de acetato de paladio, 0,84 ml de trietilamina, 8 ml de DMF, y 12 ml de metanol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se hizo entrar monóxido de carbono durante 10 minutos, seguido de agitación a 80 °C durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadieron a esto 113 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 62 mg de acetato de paladio, seguido de agitación a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 577 mg de 3-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]benzoato de metilo.

30 Ejemplo de Preparación 166

35 A una solución de 1 g de [(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butilo en 10 ml de THF se añadieron 16,9 ml de una solución 0,5 M de hexametildisilazano potásico/tolueno a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadieron a esto 0,92 ml de clorodimetil éter a -78 °C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron a esto 4 ml de una solución 0,5 M de hexametildisilazano potásico/tolueno y 0,31 ml de clorodimetil éter a -78 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 311 mg de [(1R,2R)-2-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il](metoximetil)carbamato de terc-butilo.

45 Ejemplo de Preparación 167

50 Una solución de 2,75 g de [(1R,2R)-2-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il](metoximetil)carbamato de terc-butilo en 55 ml de tetracloruro de carbono se calentó a una temperatura exterior de 100 °C, y se añadió en porciones a esto una mezcla de 1,53 g de N-bromosuccinimida y 95 mg de 2,2'-azodiisobutironitrilo durante 30 minutos en un intervalo de 5 minutos, seguido de agitación a una temperatura exterior de 100 °C durante 1 hora. El material insoluble se filtró, y se añadieron a esto una solución acuosa de tiosulfato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 984 mg de [(1R,2S)-3-bromo-2-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il](metoximetil)carbamato de terc-butilo.

55 Ejemplo de Preparación 168

60 A 983 mg de [(1R,2S)-3-bromo-2-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il](metoximetil)carbamato de terc-butilo se añadieron 1,39 g de acetato potásico y 15 ml de N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 70 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 436 mg (Ejemplo de Preparación 168a) y 106 mg (Ejemplo de Preparación 168b), respectivamente, de acetato de (2S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metoximetil)amino]-2-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, en forma de dos tipos de isómeros individuales, teniendo cada uno una configuración indeterminada en la posición 1 del anillo de indano.

65

## Ejemplo de Preparación 169

A 235 mg de (3aR,8aR)-8-acetoxi-2-oxo-8,8a-dihidro-2H-indeno[1,2-d][1,3]oxazol-3(3aH)-carboxilato de terc-butilo se añadieron 2,4 ml de THF, 0,24 ml de agua, y 229 mg de hidróxido sódico, seguido de agitación durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 66 mg (Ejemplo de Preparación 169 a) y 28 mg (Ejemplo de Preparación 169 b), respectivamente, de [(1R,2R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butilo, en forma de dos tipos de isómeros individuales, teniendo cada uno una configuración indeterminada en la posición 3 del anillo de indano.

## Ejemplo de Preparación 170

A una solución de 700 mg de [(1R,2R)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxi-1-fenilpropil]carbamato de terc-butilo en 35 ml de THF se añadieron 1,2 g de trifenilfosfina, 766 mg de ácido 4-nitrobenzoico, y 2,4 ml de una solución 1,9 M de azodicarboxilato de diisopropilo/tolueno con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 638 mg de 4-nitrobenzoato de (6S,7R)-2,2,3,3,11,11-hexametil-9-oxo-7-fenil-4,10-dioxa-8-aza-3-siladodecan-6-ilo.

## Ejemplo de Preparación 171

A una solución de 106 mg del compuesto del Ejemplo de Preparación 168b en 6 ml de metanol se añadieron 117 mg de carbonato potásico, seguido de agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 82 mg de [(1R,2S)-3-hidroxi-1-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il](metoximetil)carbamato de terc-butilo en forma de un isómero individual que tiene una configuración indeterminada en la posición 3 del anillo de indano.

## Ejemplo de Preparación 172

A una solución de 190 mg del compuesto del Ejemplo de Preparación 171 en 3 ml de metanol se añadieron 3 ml de solución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano, seguido de agitación durante 20 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 110 mg de clorhidrato de (2S,3R)-3-aminoindano-1,2-diol en forma de un isómero individual que tiene una configuración indeterminada en la posición 1 del anillo de indano. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación.

## Ejemplo de Preparación 173

A una solución de 1 g de 3-oxoindano-1-carboxilato de metilo en 10 ml de tolueno se añadieron 0,78 ml de (1S)-1-(4-metoxifenil)etanamina y 100 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas usando un dispositivo de reflujo de tipo Dean-Stark. A continuación, se añadieron a esto 634 mg de sulfato de magnesio, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas usando un dispositivo de reflujo de tipo Dean-. Además, se añadieron a esto 634 mg de sulfato de magnesio, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas usando un dispositivo de reflujo de tipo Dean-Stark. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para obtener un producto intermedio. A una solución del producto intermedio obtenido en 17 ml de etanol se añadieron 209 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,195 g de (3S)-3-[[[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]amino]indano-1-carboxilato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 174

A 713 mg de 1-oxoindano-5-carboxilato de metilo se añadieron 612 mg de (1S)-1-(4-metoxifenil)etanamina, 0,23 ml de ácido acético, 600 mg de tamices moleculares de 4 Å, y 12 ml de tolueno, seguido de calentamiento a reflujo usando un dispositivo de reflujo de tipo Dean-Stark durante 4 horas a presión reducida (213 mbar (21,3 kPa)). A continuación, se añadieron a esto 0,23 ml de ácido acético y 300 mg de tamices moleculares de 4 Å, seguido de calentamiento a reflujo usando un dispositivo de reflujo de tipo Dean-Stark durante 4 horas a presión reducida (213 mbar (21,3 kPa)). El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para obtener un producto intermedio. A una solución del producto intermedio obtenido en 13 ml de etanol

se añadieron 161 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 452 mg de (1S)-1-[[[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]amino]indano-5-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 175

A una solución de 850 mg de [2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo en 8,5 ml de THF se añadieron 4,1 ml de una solución 1,65 M de n-butil litio/hexano a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadieron gota a gota a esto 0,85 ml de cloroformato de metilo a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 199 mg de 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propan-2-il}benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 176

A 452 mg de (1S)-1-[[[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]amino]indano-5-carboxilato de metilo se añadieron 34 ml de ácido trifluoroacético y 1,03 g de pentametilbenceno, seguido de agitación a 70 °C durante 4 días, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 165 mg de (1S)-1-aminoindano-5-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 178

A una solución mixta de 1,55 g de 1-metil-3-(nitrometil)benceno en 15 ml de etanol y 6 ml de dioxano se añadieron 0,05 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y 1,89 ml de una solución acuosa al 37 % de formalina, seguido de agitación durante 15 horas. Se añadieron a esto 0,05 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y 0,83 ml de una solución acuosa al 37 % de formalina, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo, seguido de lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,91 g de 2-(3-metilfenil)-2-nitropropano-1,3-diol.

#### Ejemplo de Preparación 179

A una solución de 2 g de acetato de etilpiridin-3-ilo en 40 ml de DMF se añadieron 1,09 g de paraformaldehído y 165 mg de etóxido sódico, seguido de agitación durante 19 horas. Se añadió a esto ácido acético con refrigeración en hielo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,29 g de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 180

A una mezcla de 1,25 g de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo en 13 ml de acetona se añadieron 0,75 ml de 2,2-dimetoxipropano y 105 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, seguido de agitación durante 12 horas. A continuación, se añadieron a esto 1,06 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, seguido de agitación durante 6 horas. Además, se añadieron a esto 0,75 ml de 2,2-dimetoxipropano, seguido de agitación a 50 °C durante 30 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 13 ml de acetona y 0,78 ml de 2-metoxi-1-propeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,16 g de 2,2-dimetil-5-(piridin-3-il)-1,3-dioxano-5-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 181

A una solución mixta de 0,86 g de (1-fenilciclopenta-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo y 0,47 g de N-óxido de 4-metil-morfolina en 22 ml de THF y 8,7 ml de agua se añadieron 0,42 ml de una solución al 2,5 % de tetraóxido de osmio/terc-butanol, seguido de agitación durante 2 horas y mantener en reposo durante 4 días. A la mezcla de

reacción se añadieron una solución acuosa de tiosulfato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 512 mg (Ejemplo de Preparación 181a) y 126 mg (Ejemplo de Preparación 181b), respectivamente, de [(3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-fenilciclopentil]carbamato de terc-butilo, en forma de dos tipos de isómeros individuales, teniendo cada uno una configuración indeterminada en la posición 1.

#### Ejemplo de Preparación 182

Una mezcla de 620 mg de [(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]carbamato de terc-butilo, 0,37 g de terc-butildimetilclorosilano, 0,19 g de imidazol, y 9,3 ml de diclorometano se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 705 mg de [(1R,2R)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxi-1-fenilpropil]carbamato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 183

A 500 mg de 6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno-1a-carboxilato de metilo se añadieron 860 mg de azida sódica, 309 mg de cloruro de amonio, 4 ml de metanol, y 0,5 ml de agua, seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A una solución del producto intermedio obtenido en acetato de etilo-metanol se añadieron 61 mg de paladio-carbono al 10 % (húmedo), seguido de agitación durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para obtener 0,51 g de rac-(1R,2R)-1-amino-2-hidroxiindano-1-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 184

A 1,09 g de ácido 2,2-dimetil-5-(piridin-3-il)-1,3-dioxano-5-carboxílico se añadieron 20 ml de tolueno, 0,9 ml de trietilamina, 2,4 ml de alcohol bencílico, y 1,3 ml de difenilfosforil azida, seguido de agitación a 100 °C durante 17 horas. Después de dejar que se enfriara, se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,01 g de [2,2-dimetil-5-(piridin-3-il)-1,3-dioxan-5-il]carbamato de bencilo.

#### Ejemplo de Preparación 185

A una solución de 340 mg de 2,2-dimetil-5-(piridin-2-il)-1,3-dioxano-5-carboxilato sódico en 5 ml de dioxano y 1 ml de agua se añadieron 0,21 ml de cloroformiato de isobutilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió a esto una solución de 850 mg de azida sódica en 3 ml de agua, seguido de agitación durante 10 minutos con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron agua y dietil éter para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 5 ml de tolueno, seguido de agitación a 100 °C durante 5 minutos. Después de dejar que se enfriara, se añadieron a esto 0,7 ml de alcohol bencílico a temperatura ambiente, seguido de agitación a 100 °C durante 19 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 223 mg de [2,2-dimetil-5-(piridin-2-il)-1,3-dioxan-5-il]carbamato de bencilo.

#### Ejemplo de Preparación 186

A una mezcla de 1,6 g de 2,2-dimetil-5-(3-metilfenil)-5-nitro-1,3-dioxano en 24 ml de etanol se añadió una suspensión de níquel Raney (fabricado por Aldrich, producto obtenido por lavado de 1 ml de una suspensión acuosa con agua y etanol) en 9 ml de etanol, seguido de agitación durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno a 4 atm (405 kPa). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,55 g de 2,2-dimetil-5-(3-metilfenil)-1,3-dioxan-5-amina.

#### Ejemplo de Preparación 187

Una suspensión de 3,0 g de 3-formilbenzoato de metilo, 2,25 g de (R)-2-metil-2-propanosulfinamida, y 6,0 g de sulfato de cobre(II) en 50 ml de diclorometano se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 700 mg de 3-[(E)-{(R)-terc-butilsulfinil}imino]metil]benzoato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 188

Una suspensión de 3,0 g de 3-formilbenzoato de metilo, 2,5 g de (S)-2-metil-2-propanosulfonamida, 250 mg de paratoluenosulfonato de piridinio, y 11 g de sulfato de magnesio en 50 ml de diclorometano se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3,0 g de 3-[(E)-{(S)-terc-butilsulfonil}amino]metil]benzoato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 189

A una solución de 170 mg de 3-[(E)-{(R)-terc-butilsulfonil}amino]metil]benzoato de metilo en 4 ml de THF se añadieron 0,16 ml de una solución 1 M dietilcinc/hexano a -50 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron a esto 0,28 ml de una solución 3 M de bromuro de etilmagnesio/dietil éter a -50 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 137 mg de 3-[(1R)-1-{(R)-terc-butilsulfonil}amino]propil]benzoato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 190

A una solución de 1 ml de diisopropilamina en 5 ml de THF se añadieron 4,4 ml de una solución 1,6 M de n-butil litio/hexano con refrigeración en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron a esto 0,6 ml de acetato de metilo a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió a esto una solución de 3,6 g de triisopropóxido de clorotitanio(IV) en 7 ml de THF, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió a esto una solución de 500 mg de N-[(E)-(2,3-dimetilfenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)-sulfonamida en 5 ml de THF a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 592 mg de (3S)-3-[(R)-terc-butilsulfonil]amino]-3-(2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo.

## Ejemplo de Preparación 191

Una suspensión de 1 g de 2,2-dimetilespiro[1,3-dioxano-5,2'-inden]-1'(3'H)-ona, 329 mg de clorhidrato de hidroxilamina, y 388 mg de acetato sódico en 5 ml de etanol se agitó durante 12 horas. A continuación, se añadieron a esto 1,2 ml de trietilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días y agitación adicional a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,0 g de N-hidroxi-2,2-dimetilespiro[1,3-dioxano-5,2'-inden]-1'(3'H)-imina.

## Ejemplo de Preparación 192

A una suspensión de 384 mg de hidruro de litio y aluminio en 22 ml de dietil éter se añadieron 0,5 g de N-hidroxi-2,2-dimetilespiro[1,3-dioxano-5,2'-inden]-1'(3'H)-imina y 5 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación a 40 °C durante 8 horas. Se añadieron a esto 0,55 ml de agua, 0,55 ml de una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico, y 1,65 ml de agua con refrigeración en hielo. Después de la filtración a través de Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 146 mg de 2,2-dimetil-1',3'-dihidroespiro[1,3-dioxano-5,2'-inden]-1'-amina.

## Ejemplo de Preparación 193

Una mezcla de 1 g de [(1S)-1-(3-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo, 18 mg de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), 180 mg de fluoruro de cinc, 1 ml de [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano, y 10 ml de DMF se agitó a 80 °C durante una noche y a 100 °C durante 5 horas. Se añadieron a esto 25 mg de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) y 0,34 ml de [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano, seguido de agitación a 80 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 281 mg de 2-(3-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]fenil)-2-metilpropanoato de metilo.

65

## Ejemplo de Preparación 194

A una solución de 130 mg de rac-[(2R,3S)-2,3-dihidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo en 4 ml de THF se añadieron 70 mg de hidruro sódico al 55 % con refrigeración en hielo, seguido de  
 5 agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 70 mg de rac-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo y 45 mg de rac-(3aR,8S,8aR)-8-hidroxi-3a-metil-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d][1,3]oxazol-2-ona.  
 10

## Ejemplo de Preparación 195

A una solución de 3,4 g de 1-metil-1H-indeno en 136 ml de éter se añadieron 16,2 ml de una solución 1,62 M de n-butil litio/hexano a -78 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 15,5 ml de titanato de tetraisopropilo y 2,41 ml de cloroformiato de metilo a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,57 g de 1-metil-1H-indeno-1-carboxilato de metilo.  
 15  
 20

## Ejemplo de Preparación 196

A una solución de 1,0 g de (3S)-piperidin-3-il carbamato de terc-butilo en 20 ml de DMF se añadieron 0,77 ml de 2-fluorobenzoato de metilo y 1,4 g de carbonato potásico, seguido de agitación a 130 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara, se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 590 mg de 2-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il]benzoato de metilo.  
 25  
 30

## Ejemplo de Preparación 197

A una solución de 280 mg de 3-[(2S)-2-[(1S)-1-feniletil]amino]propil]benzoato de metilo en 6,8 ml de etanol se añadieron 30 mg de hidróxido de paladio-carbono al 20 % (húmedo) y 320 mg de formiato amónico, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 180 mg de 3-[(2S)-2-aminopropil]benzoato de metilo.  
 35  
 40

## Ejemplo de Preparación 198

A una solución de 300 mg de [(1R,2S)-3-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxi-1-fenilpropil]carbamato de terc-butilo y 5 ml de metanol se añadieron 5 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano, seguido de agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 171 mg de clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol.  
 45

## Ejemplo de Preparación 199

A 448 mg de clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol se añadieron 18 ml de diclorometano, 0,77 ml de trietilamina, y 0,53 g de dicarbonato de di-terc-butilo, seguido de agitación durante 3 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 620 mg de [(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]carbamato de terc-butilo.  
 50

## Ejemplo de Preparación 200

A una solución de 300 mg de N-[(2E)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-iliden]-2-metilpropano-2-(S)-sulfenamida en 2 ml de tolueno se añadieron 0,62 ml de una solución 2,0 M de trimetalaluminio/tolueno a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Además, se añadieron a esto 3,2 ml de una solución 0,5 M de etil litio/benceno-ciclohexano a -78 °C, seguido de agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 160 mg de N-[(2R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilbutan-2-il]-2-metilpropano-2-(S)-sulfenamida.  
 60  
 65

**Ejemplo de Preparación 201**

- A una solución de 97 mg de N-[(2R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilbutan-2-il]-2-metilpropano-2-(S)-sulfonamida en 1 ml de metanol se añadieron 1,3 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano un , seguido de  
 5 agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 63 mg de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metilbutan-1-ol.

**Ejemplo de Preparación 239**

- 10 La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 168a mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 171 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo de Preparación 240**

- 15 La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 239 mediante el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 172 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo de Preparación 278**

- 20 La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 181a mediante el mismo método que en el Ejemplo 5 como se describe posteriormente.

**Ejemplo de Preparación 279**

- 25 La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 181b mediante el mismo método que en el Ejemplo 5 como se describe posteriormente.

En lo sucesivo en el presente documento, los Ejemplos de Preparación para los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se muestran como Ejemplos. Además, para los respectivos Compuestos de Ejemplo, las  
 30 estructuras se muestran en las Tablas 32 a 99, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 100 a 131. Dado que los compuestos de los Ejemplos 36 a 660, 662, 664 a 668, 670 a 672, 674 a 682, 686 a 692, 694, 696 a 697, 700 a 701, 706 a 708, y 715 a 885 se prepararon de la misma forma que en los métodos de los Ejemplos 1 a 35, 661, 663 y 709 a 714, se describen solo en las Tablas que se describen posteriormente.

**35 Ejemplo 1**

- A una solución de 600 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico en 10 ml de DMF se añadieron 500 mg de (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, 518 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, y 366 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación durante una noche.  
 40 A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 808 mg de (3S)-3-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

45

**Ejemplo 2**

- Una mezcla de 120 mg de N-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 60 µl de ciclopentilmetanol, 156 µl de (tributilfosforaniliden)acetonitrilo, y 2,4 ml de tolueno se agitó a  
 50 110 °C durante 16 horas, seguido de purificación usando cromatografía sobre gel de sílice, para obtener 100 mg de N-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]-8-(ciclopentilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

**Ejemplo 3**

- 55 A una solución de 370 mg de 3-[[1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]carbamoil]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo en 12 ml de THF se añadieron 1,22 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/THF, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por  
 60 cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 20 mg de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-3-[[1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamoil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo.

**Ejemplo 4**

- 65 A una solución de 90 mg de 6-bromo-8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 1,8 ml de N-metil-2-pirrolidona se añadieron 54 mg de cianuro de cinc y 27 mg de [1,1-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), seguido de agitación a 180 °C durante 30 minutos en condiciones para radiación de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron 46 mg de cianuro de cinc, seguido de agitación adicional a 180 °C durante 30 minutos en condiciones para radiación de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de filtración a través de Celite. Se llevó a cabo la operación de separación de fases del filtrado obtenido, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 7 mg de 6-ciano-8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 5

A una solución de 1,44 g de 4-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en 15 ml de acetato de etilo se añadieron 3,8 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y etanol. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 1,29 g de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-piperidin-4-ilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 6

A una suspensión de 400 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 0,26 ml de trietilamina, y 0,23 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído en 11 ml de dicloroetano se añadieron 592 mg de triacetoxiborohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 249 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 7

A una suspensión de 307 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 335 mg de carbonato potásico, 5 ml de acetonitrilo, y 5 ml de DMF se añadieron 92 µl de acetato de bromoetilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 3 horas con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 299 mg de [(3S)-3-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)piperidin-1-il]acetato de etilo.

#### Ejemplo 8

A una mezcla de 150 mg de diclorhidrato de 4-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo, 150 µl de trietilamina, y 5 ml de diclorometano se añadieron 25 µl de cloruro de acetilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 135 mg de 1-acetil-4-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo 9

A una mezcla de 150 mg de diclorhidrato de 4-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo, 150 µl de trietilamina, y 5 ml de diclorometano se añadieron 35 µl de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 85 mg de 4-([8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)metil]-1-(metilsulfonil)piperidina-4-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo 10

A una solución de 200 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 5 ml de alcohol isopropílico se añadieron 220 µl de trietilamina y 72 µl de isocianato de

trimetilsililo, seguido de agitación durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo, y se añadieron a esto 120 µl de solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 170 mg de clorhidrato de N-[(3S)-1-carbamoilpiperidin-3-il]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### 10 Ejemplo 11

A 200 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida se añadieron 5 ml de piridina y 217 mg de sulfamida, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo, y se añadieron a esto 120 µl de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 151 mg de clorhidrato de N-[(3S)-1-(aminosulfonyl)piperidin-3-il]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### 20 Ejemplo 12

A una solución de 216 mg de (3R)-3-([(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)-5-metilhexanoato de terc-butilo en 2 ml de diclorometano se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron a esto agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 M, y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadieron acetato de etilo y diisopropil éter, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 147 mg de ácido (3R)-3-([(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)-5-metilhexanoico.

#### Ejemplo 13

A una solución de 290 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1S)-1-(2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en diclorometano se añadieron 300 mg de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, seguido de agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado, una solución acuosa de tiosulfato sódico, y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido y 230 µl de 2-metil-2-butenol en 6,5 ml de dioxano se añadieron 1,7 ml de una solución acuosa de 93 mg de clorito sódico y 315 mg de dihidrogenofosfato sódico en un baño de agua, seguido de agitación durante 30 minutos en un baño de agua. A la mezcla de reacción se añadieron agua, ácido clorhídrico 1 M, y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadió diisopropil éter, y el sólido resultante se filtró y se secó para obtener 80 mg de ácido (3S)-3-([(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)-3-(2-fluorofenil)propanoico.

#### 50 Ejemplo 14

A una suspensión de 20 mg de hidruro de litio y aluminio en 5 ml de THF se añadió una solución de 220 mg de (2R)-2-([(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)-3-(2-metilfenil)propanoato de metilo en 2 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 7 horas con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron 160 mg de decahidrato de sulfato sódico, seguido de agitación durante un instante. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El producto purificado obtenido se disolvió en acetato de etilo y se añadió a esto una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadió a esto diisopropil éter, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 72 mg de clorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(2-metilbencil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 15

A una solución de 185 mg de (2E,4S)-4-([(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino)-4-fenilbut-2-enoato de metilo en 3,7 ml de acetato de etilo se añadieron 20 mg de paladio-carbono al 10 %, seguido de agitación durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente

se evaporó a presión reducida para obtener 165 mg de (4S)-4-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-fenilbutanoato de metilo.

#### Ejemplo 16

5 A 245 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida se añadieron 12 ml de acetato de etilo y 364 µl de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 258 mg de clorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 17

15 A una solución de 280 mg de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo, 208 mg de 4-(dimetilamino)piridina, y 5 ml de cloroformo se añadieron 191 µl de cloruro de tricloroacetilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y a 65 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron acetonitrilo y 429 mg de (1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletanamina, seguido de agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 370 mg de 3-[[1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]carbamoil]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo 18

25 A una mezcla de 100 mg de ácido 8-[(2-fluorobencil)oxi]-3-[[1R)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamoil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico, 28 µl de 4-metilmorfolina, y 0,7 ml de dimetoxietano se añadieron 34 µl de clorofornio de isobutilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración, y a continuación se añadieron al filtrado 16 mg de borohidruro sódico y 210 µl de metanol con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 30 minutos con refrigeración en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 21 mg de 8-[(2-fluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-N-[[1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 19

40 A una suspensión de 300 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[[1R)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 6 ml de etanol se añadieron 0,13 ml de monohidrato de hidrazina, seguido de agitación a 85 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 200 mg de N-((1R)-2-amino-1-feniletil)-8-(ciclohexil-metoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 20

45 A una solución de 1,2 g 4-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo en 30 ml de metanol se añadieron 300 mg de paladio-carbono al 10 %, seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para obtener 900 mg de [4-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)piperidin-4-il]acetato de metilo.

#### Ejemplo 21

55 A una suspensión de 300 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico en 5 ml de THF se añadieron 253 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron a esto 283 mg de acetato de 3-(aminosulfonil)propilo y 389 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Dado que la reacción no se completó, al producto purificado obtenido se añadieron de nuevo 57 mg de acetato de 3-(aminosulfonil)propilo, 60 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, 38 mg de 4-(dimetilamino)piridina, y 2 ml de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto obtenido se añadieron acetato de etilo y etanol, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 149 mg de acetato de 3-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]sulfonil]propilo.

#### 5 Ejemplo 22

A 130 mg de acetato de 3-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]sulfonil]propilo se añadieron 2 ml de metanol, 2 ml de THF, y 1 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación durante 8,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo obtenido se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadieron acetato de etilo y hexano, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 41 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(3-hidroxi)propil]sulfonil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### 15 Ejemplo 23

A una mezcla de 8,7 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico, 5,1 mg de ciclopropilamina, 4,1 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 1 ml de DMF, y 28 µl de diisopropiletilamina se añadieron 50 mg de poliestireno N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo (PS-Carbodiimida fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, 1 ml de DMF, 50 mg de metilpoliestireno carbonato de trietilamonio macroporoso (MP-Carbonato fabricado por Biotage) y 50 mg de poliestireno isocianato de metilo (PS-Isocianato fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La resina de la mezcla de reacción se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento) para obtener 8,7 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### Ejemplo 24

A una mezcla de 5,8 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico, 6,1 mg de clorhidrato de éster de metilo (S)-(+)-2-fenilglicina, 2,7 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 700 µl de DMF, y 19 µl de diisopropiletilamina se añadieron 50 mg de poliestireno N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo (PS-Carbodiimida fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Posteriormente, se añadieron a esto 50 mg de metilpoliestireno carbonato de trietilamonio macroporoso (MP-Carbonato fabricado por Biotage) y 50 mg de poliestireno isocianato de metilo (PS-Isocianato fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron 100 µl de THF, 200 µl de metanol, y 50 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a 50 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción que se había dejado que se enfriara a temperatura ambiente se añadieron 0,5 ml de agua y 50 µl de ácido clorhídrico 1 M, seguido de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener 6,7 mg de ácido (2S)-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino](fenil)acético.

#### Ejemplo 25

A una mezcla de 5,8 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico, 7,1 mg de (3R)-3-amino-4-fenilbutanoato de terc-butilo, 2,7 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 700 µl de DMF, y 19 µl de diisopropiletilamina se añadieron 50 mg de poliestireno N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo (PS-Carbodiimida fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 50 mg de metilpoliestireno carbonato de trietilamonio macroporoso (MP-Carbonato fabricado por Biotage) y 50 mg de poliestireno isocianato de metilo (PS-Isocianato fabricado por Biotage), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se añadieron 100 µl de 1,4-dioxano y 200 µl de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener 5,6 mg de ácido (3R)-3-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-4-fenilbutanoico.

#### Ejemplo 26

Una mezcla de 8,5 mg de N-[(1R)-2-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletil]-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 5,6 mg de α-bromo-2,5-difluorotolueno, 5,0 mg de carbonato potásico, y 700 µl de DMF se agitó a 30 °C durante 28 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 1 ml de agua, 0,5 ml de solución salina saturada, y 4 ml de cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron 300 µl de THF y 300 µl de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 300 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y 100 µl de bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con 3 ml de cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener 6,3 mg de 8-[(2,5-difluorobencil)oxi]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

**Ejemplo 27**

A una solución de 250 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 10 ml de metanol se añadieron 157 µl de trietilamina, 300 mg de tamices moleculares de 3 Å, 323 µl de ácido acético, 1,53 ml de [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano, y 146 mg de cianoborohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 6 horas en calentamiento a reflujo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A una mezcla del producto purificado obtenido, acetato de etilo, y metanol se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo con refrigeración en hielo, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y hexano, seguido de agitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 136 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(3S)-1-ciclopropilpiperidin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

**Ejemplo 28**

A una solución de 200 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(1R)-2-{metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}-1-feniletil]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 3 ml de DMF se añadieron 140 mg de carbonato potásico y 50 mg de 4-metilbencenotiol, seguido de agitación durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo/metanol (9/1) para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 80 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(1R)-2-(metilamino)-1-feniletil]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

**Ejemplo 29**

A una solución de 150 mg de (2S,4S)-4-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo y 4 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 1,5 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 2 horas con refrigeración en hielo. Posteriormente, se añadió a esto ácido clorhídrico 1 M, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y se añadió al filtrado acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A una solución del producto purificado obtenido en acetato de etilo se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 25 mg de diclorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(3S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

**Ejemplo 30**

A una solución de 32 mg de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 0,6 ml de N-metil-2-pirrolidona se añadieron 0,05 ml de piperidina-4-carboxilato de etilo para llevar a cabo una reacción a 150 °C durante 30 minutos y además a 200 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. Se añadieron a esto 24 mg de carbonato potásico para llevar a cabo una reacción a 240 °C durante 2 horas con irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadieron hexano e isopropil éter, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 14 mg de ácido 1-{5-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridin-3-il] carbonil]amino]metil]piridin-2-il}piperidina-4-carboxílico.

**Ejemplo 31**

A una solución de 70 mg de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en 1 ml de N-metil-2-pirrolidona se añadieron 0,12 ml de piperidina-3-carboxilato de etilo para llevar a cabo una reacción a 240 °C durante 50 minutos con irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 43 mg de 1-{5-[[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]piridin-2-il}piperidina-3-carboxilato de etilo.

**Ejemplo 32**

A una solución de 270 mg de N-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]serinato de metilo en

7 ml de metanol se añadieron 210 mg de biguanidina y 115 mg de metóxido sódico, seguido de agitación a 65 °C durante 8 horas. Después de dejar que se enfriara, el material insoluble se recogió por filtración, y se lavó con metanol, agua, y hexano en este orden para obtener 75 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[1-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)-2-hidroxietil]-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

5

**Ejemplo 33**

Una mezcla de 860 mg de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico, 992 mg de diclorhidrato de 1-bencil-4-metilpiperidina-4-amina, 170 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 3 ml de diisopropiletilamina, y 10 ml de DMF se agitó durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,25 g de N-(1-bencil-4-metilpiperidin-4-il)-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

10

15

**Ejemplo 34**

Una mezcla de 1,15 g de N-(1-bencil-4-metilpiperidin-4-il)-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 0,4 ml de cloroformato de 1-cloroetilo, y 15 ml de dicloroetano se calentó a reflujo durante una noche. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron al residuo 15 ml de metanol, seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron al residuo una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 426 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)imidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

20

25

**Ejemplo 35**

A una solución de 100 mg de ácido (3S)-3-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazolo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico en 1 ml de DMF se añadieron 43 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido de agitación durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadieron 24 mg de metanosulfonamida y 0,039 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, seguido de agitación durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado se añadieron acetato de etilo y hexano, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 41 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-((1S)-3-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-1-fenilpropil)imidazolo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

30

35

40

**Ejemplo 661**

A una suspensión de 149 mg de (1R,2R)-1-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-5-metilindano-2-carboxilato de metilo en 6 ml de dioxano se añadieron 6 ml de ácido clorhídrico 3 M, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadieron al residuo obtenido una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico, y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió diisopropil éter, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 126 mg de ácido (1R,2R)-1-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-5-metilindano-2-carboxílico.

45

50

**Ejemplo 663**

Se añadieron 4,5 mg de sodio y se disolvieron en 6 ml de metanol. A la mezcla de reacción se añadieron 300 mg de rac-(1R,2R)-1-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo, seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. Después de dejar que se enfriara, el disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación se añadieron al residuo obtenido una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se lavó con acetato de etilo-hexano para obtener 139 mg de rac-(1R,2S)-1-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo.

55

60

**Ejemplo 669**

Se preparó (1S,2R)-1-(((8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-4-metilindano-2-

65

carboxilato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 123 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 673**

5 Se preparó (1S,2R)-1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-4-metilindano-2-carboxilato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 123 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 674**

10 Se preparó (1S,2R)-1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-7-fluoroindano-2-carboxilato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 115 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 683**

15 Se preparó rac-(1R,2R)-1-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-7-fluoroindano-2-carboxilato de metilo en forma de un racemato de isómeros cis usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 139 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 684**

20 Se preparó (1S,2R)-1-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-7-fluoroindano-2-carboxilato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 115 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 685**

30 Se preparó (1R,2S)-1-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-7-fluoroindano-2-carboxilato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 140 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente. Además, el compuesto del Ejemplo 684 y el presente compuesto del Ejemplo 685 son enantiómeros (isómeros de imagen especular) uno con respecto al otro.

**Ejemplo 693**

35 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 669.

**Ejemplo 695**

40 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 663.

**Ejemplo 698**

45 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 673.

**Ejemplo 699**

50 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 674.

**Ejemplo 702**

55 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 678.

**Ejemplo 703**

60 La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 683.

65

**Ejemplo 704**

La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 684.

5

**Ejemplo 705**

La preparación se llevó a cabo mediante el mismo método que en el Ejemplo 661 como se ha descrito anteriormente usando el compuesto del Ejemplo 685.

10

**Ejemplo 709**

A 301 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2,2-dimetil-5-(3-metilfenil)-1,3-dioxan-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida se añadieron 3 ml de dioxano, 3 ml de metanol, y 6 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y acetato de etilo con refrigeración en hielo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadieron hexano y acetato de etilo, y el material insoluble se recogió por filtración y se secó para obtener 172 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1,3-dihidroxi-2-(3-metilfenil)propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

15

20

**Ejemplo 710**

A 252 mg de [(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]malonato de dietilo se añadieron 4 ml de etanol, 0,23 ml de una solución al 20 % de etóxido sódico/etanol, y 0,31 ml de 1-yodobutano, seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadieron a esto 11 mg de etóxido sódico, seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa de ácido cítrico, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 69 mg de butil[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]malonato de dietilo.

25

30

**Ejemplo 711**

A una mezcla de 68 mg de butil[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]malonato de dietilo en 1,4 ml de etanol se añadió una solución de 35 mg de cloruro de calcio en 0,34 ml de agua. Posteriormente, se añadieron a esto 24 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo y a temperatura ambiente durante 4 horas. Además, se añadieron a esto 2 ml de etanol, una solución de 35 mg de cloruro de calcio en 0,34 ml de agua, y 24 mg de borohidruro sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Además, se añadieron a esto una solución de 35 mg de cloruro de calcio en 0,34 ml de agua y 24 mg de borohidruro sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 32 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1-hidroxi-2-(hidroximetil)hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

35

40

45

**Ejemplo 712**

A una solución de 229 mg de rac-(1R,2R)-1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-hidroxiindano-1-carboxilato de metilo en 3,4 ml de etanol y 0,68 ml de THF se añadieron 68 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadió diisopropil éter, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 74 mg de rac-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-indan-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

50

55

60

**Ejemplo 713**

A 100 mg de 1-[(8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)oxi]-1H-benzotriazol se añadieron 1,7 ml de diclorometano, 0,065 ml de (S)-(-)-1-feniletilamina, y 0,07 ml de trietilamina, seguido de agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo para llevar a cabo la operación de separación de fases, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo

65

obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al producto purificado obtenido se añadió diisopropil éter, y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 80 mg de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(1S)-1-feniletil]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### 5 Ejemplo 714

A una mezcla de 100 mg del compuesto del Ejemplo 766 en 3,3 ml de THF y 1,7 ml de agua se añadió peryodato sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido en 2 ml de THF y 2 ml de metanol se añadieron 39 mg de borohidruro sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante 1 hora con refrigeración en hielo y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo, y agua para llevar a cabo la operación de separación de fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El producto purificado obtenido se lavó con acetato de etilo y hexano para obtener 33 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1,5-dihidroxi-3-fenilpentan-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

#### 20 Ejemplo 758

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 240 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

#### 25 Ejemplo 759

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 172 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

#### 30 Ejemplo 766

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 278 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

#### 35 Ejemplo 767

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 279 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

#### 40 Ejemplo 797

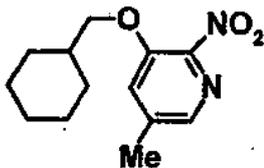
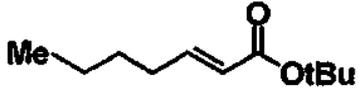
La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 172 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

#### 45 Ejemplo 798

La preparación se llevó a cabo usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 172 mediante el mismo método que en el Ejemplo 1 como se ha descrito anteriormente.

50

[Tabla 2]

EjP.	Estr.		EjP.	Estr.
1			9	

2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

[Tabla 3]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
17		27	

18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

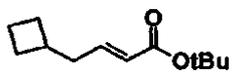
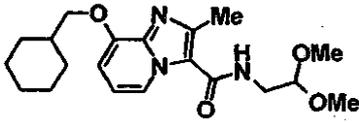
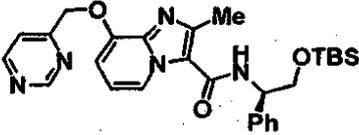
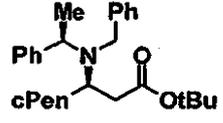
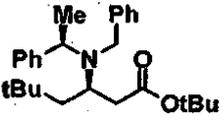
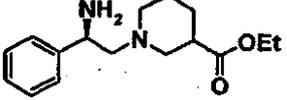
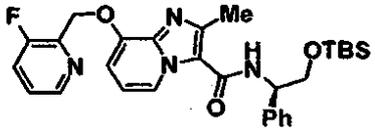
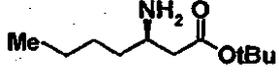
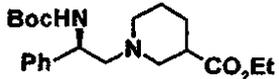
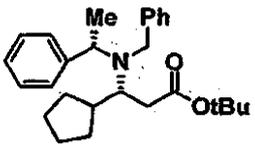
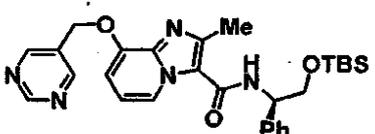
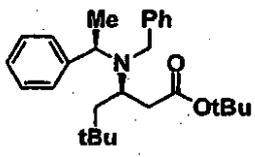
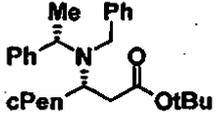
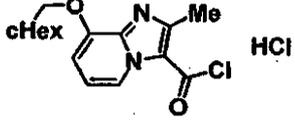
[Tabla 4]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
37		46	

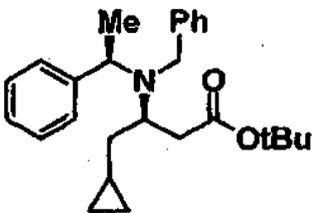
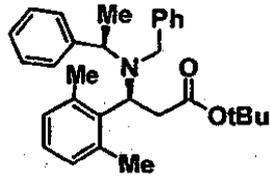
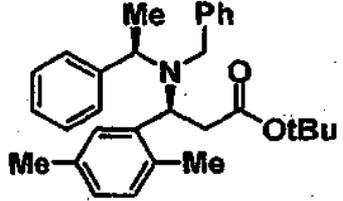
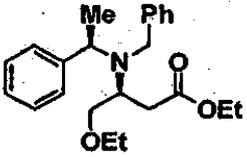
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	
45		54	

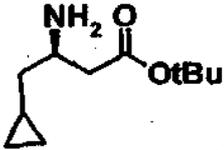
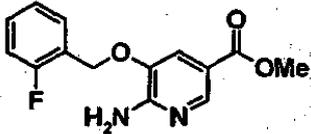
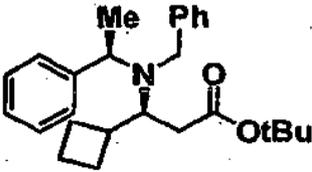
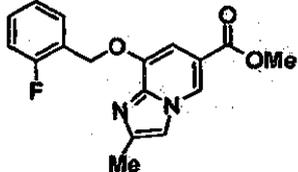
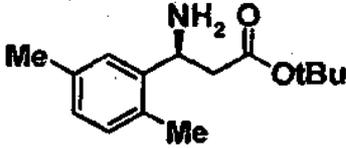
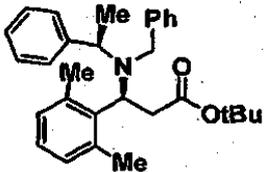
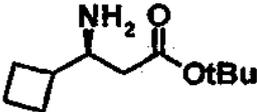
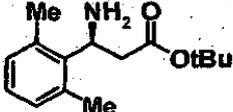
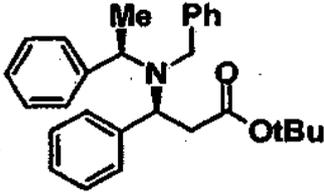
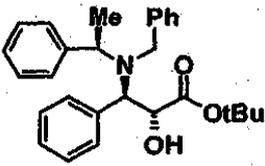
[Tabla 5]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
55		63	

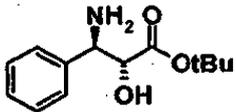
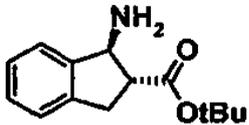
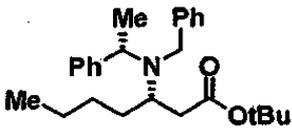
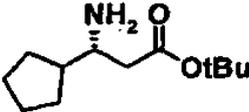
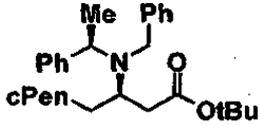
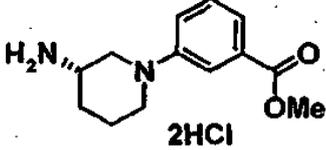
56		64	
57		65	
58		66	
59		67	
60		68	
61		69	
62		70	

[Tabla 6]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
71		78	
72		79	

73		80	
74		81	
75		82	
76		83	
77		84	

[Tabla 7]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
85		93	
86		94	
87		95	

88			96	
89			97	
90			98	
91			99	
92				

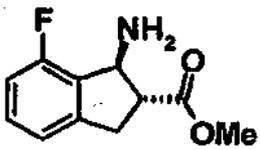
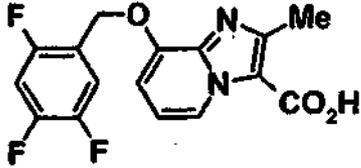
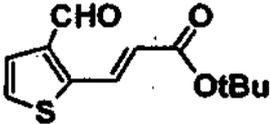
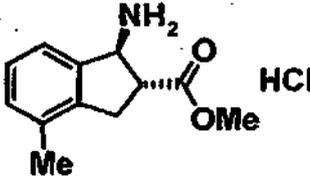
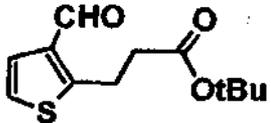
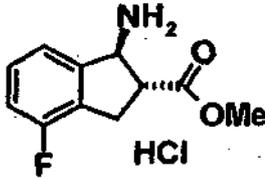
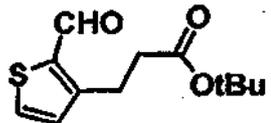
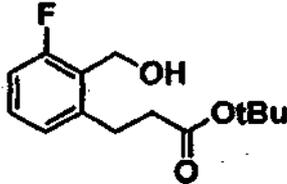
[Tabla 8]

EjP.	Estr.		EjP.	Estr.
100			107	
101		HCl	108	
102		HCl	109	

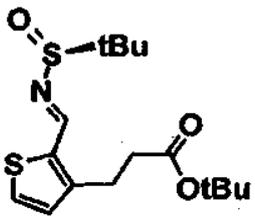
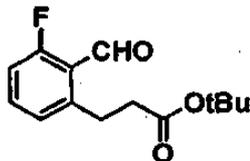
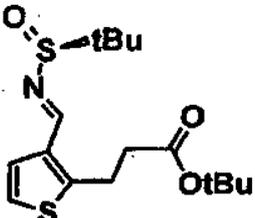
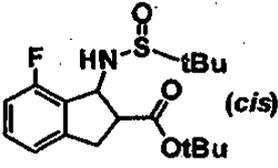
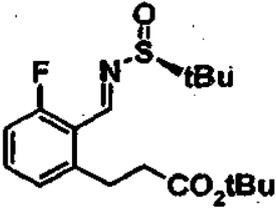
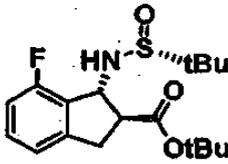
104		110	
105		111	
106		112	
		113 a	

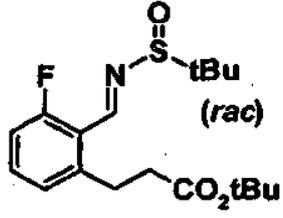
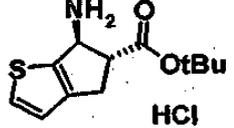
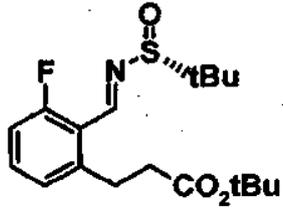
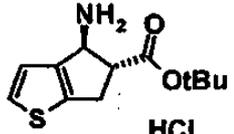
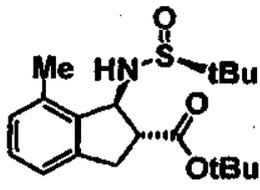
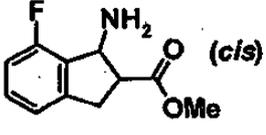
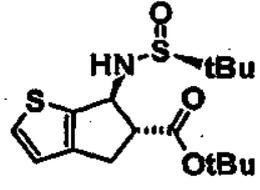
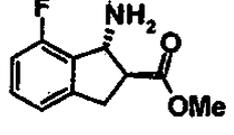
[Tabla 9]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
113 b		119	
113 c		120	
114		121	

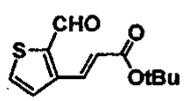
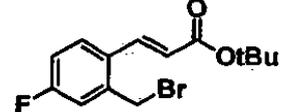
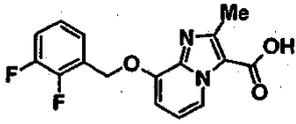
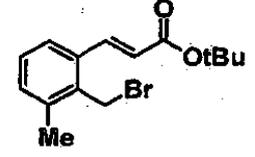
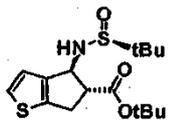
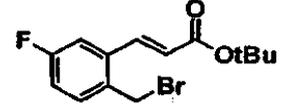
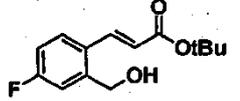
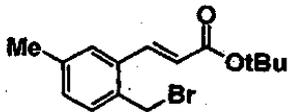
115		122	
116		123	
117		124	
118		125	

[Tabla 10]

EJP.	Estr.	EJP.	Estr.
127		134	
128		135	
129		136	

130		137	
131		138	
132		139	
133		140	

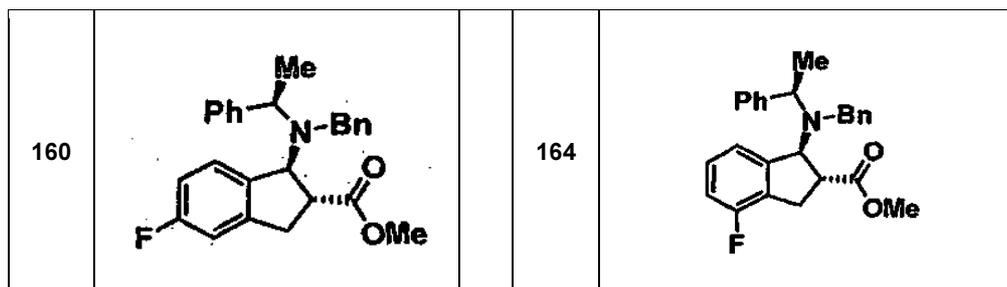
[Tabla 11]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
141		149	
142		150	
143		151	
144		152	

145		153	
146		154	
147		155	
148		156	

[Tabla 12]

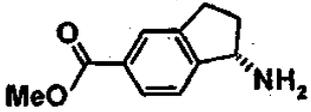
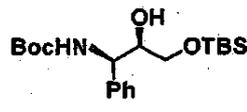
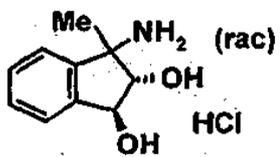
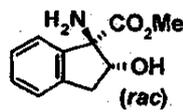
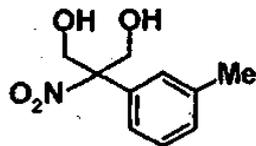
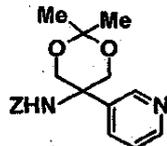
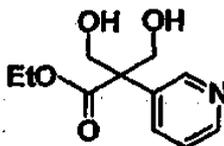
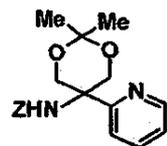
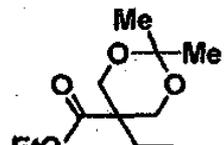
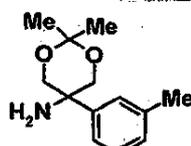
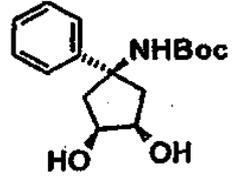
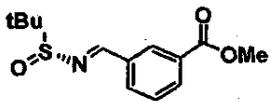
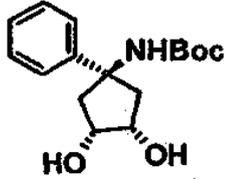
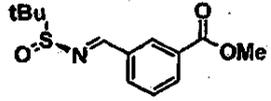
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
157		161	
158		162	
159		163	



[Tabla 13]

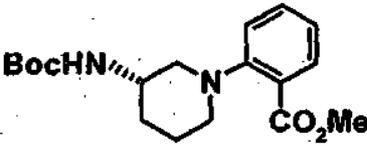
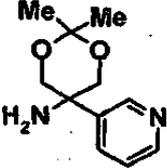
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
165		170	
166		171	
167		172	
168 a		173	
168 b		174	
169 a		175	
169 b			

[Tabla 14]

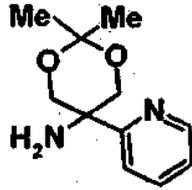
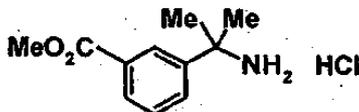
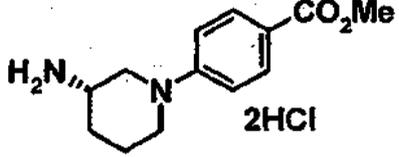
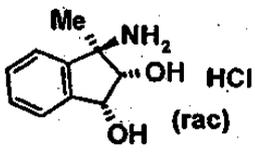
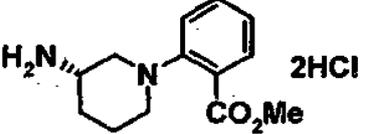
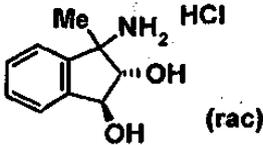
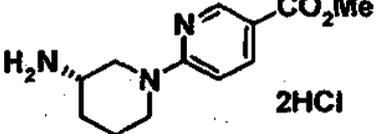
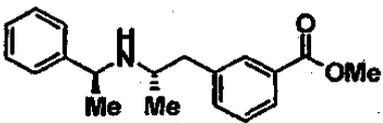
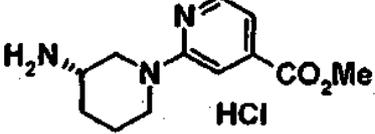
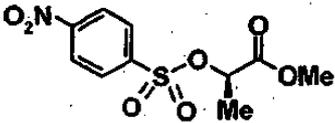
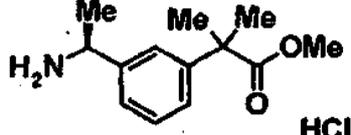
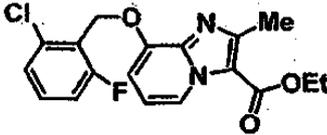
EjP.	Estr.		EjP.	Estr.
176			182	
177			183	
178			184	
179			185	
180			186	
181 a			187	
181 b			188	

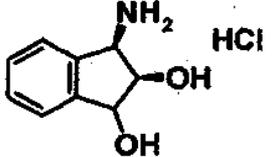
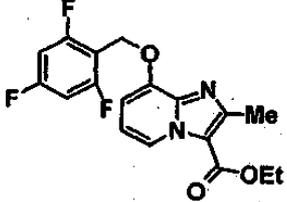
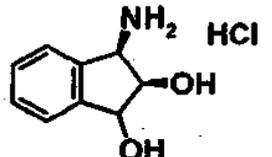
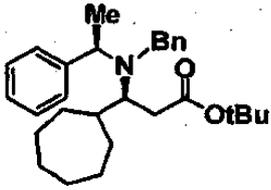
[Tabla 15]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
189		197	
190		198	
191		199	
192		200	
193		201	
194 a		202	
194 b			
195		203	

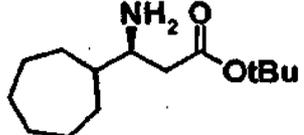
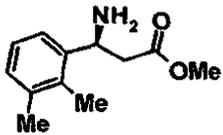
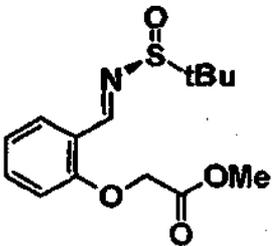
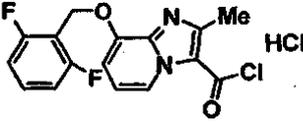
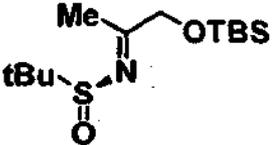
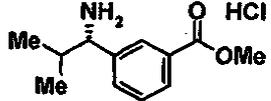
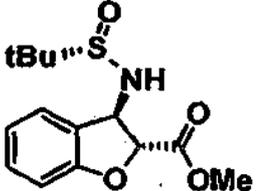
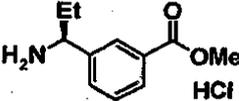
196		204	
-----	---	-----	---

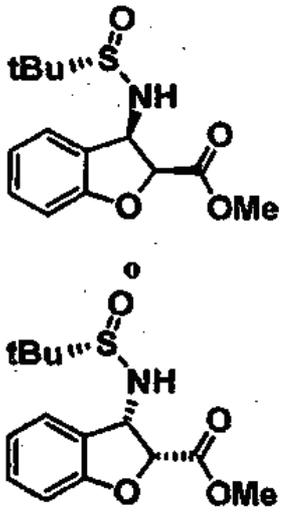
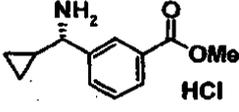
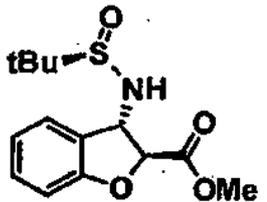
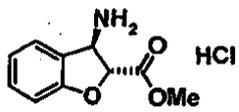
[Tabla 16]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
205		213	
206		214	
207		215	
208		216	
209		217	
210		218	

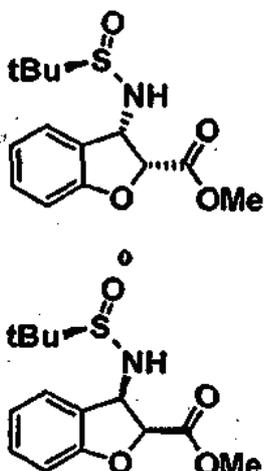
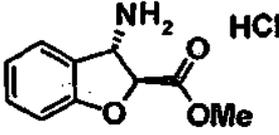
211		219	
212		220	

[Tabla 17]

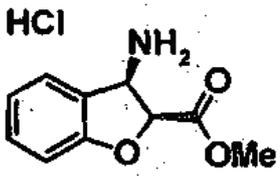
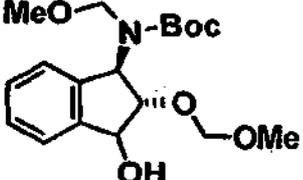
EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
221		226	
222		227	
223		228	
224 a		229	

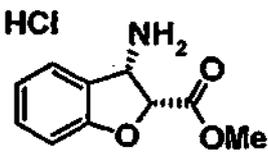
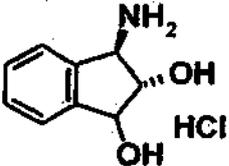
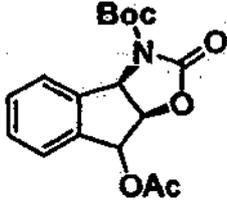
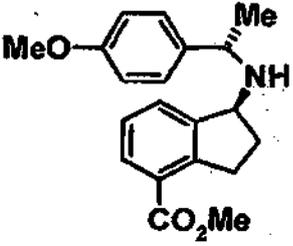
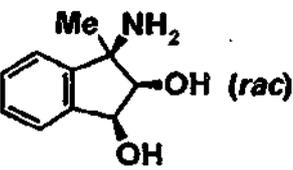
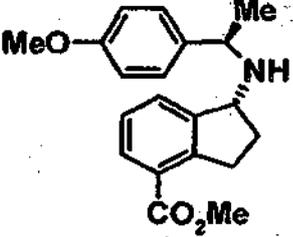
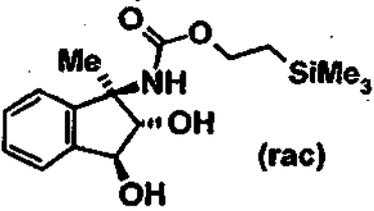
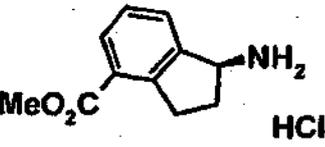
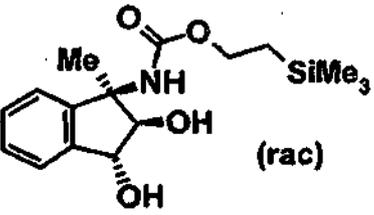
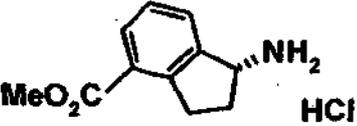
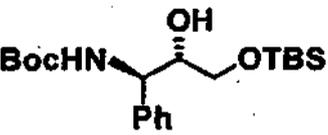
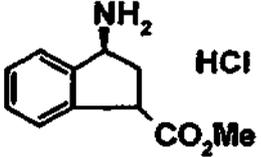
224 b		230	
225 a		231	

[Tabla 17-1]

225 b		232	
-------	---	-----	--

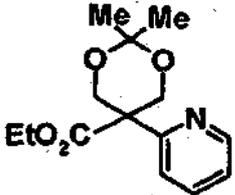
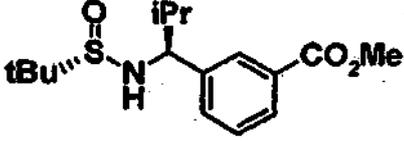
[Tabla 18]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
233		239	

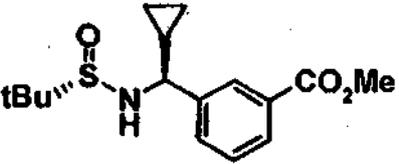
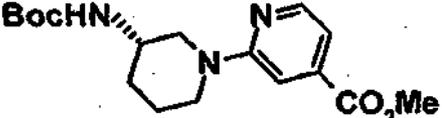
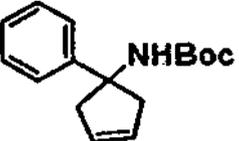
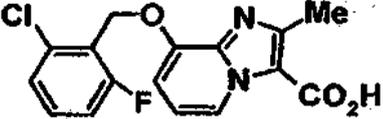
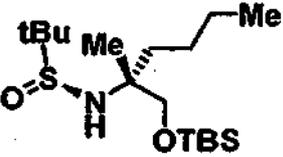
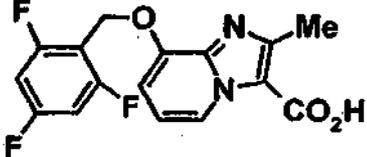
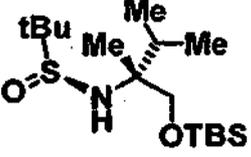
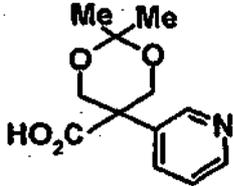
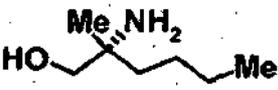
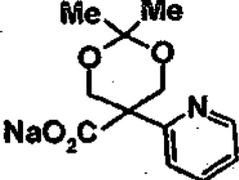
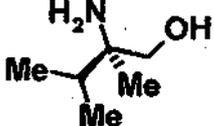
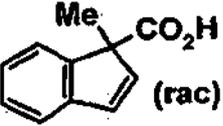
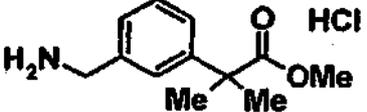
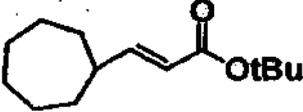
234			240	
235			241	
236			242	
237 a			243	
237 b			244	
238			245	

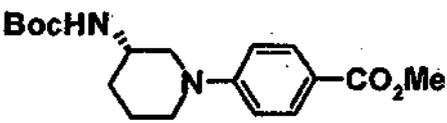
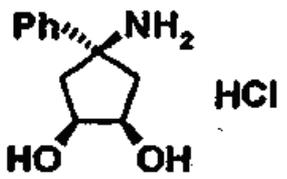
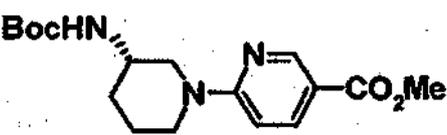
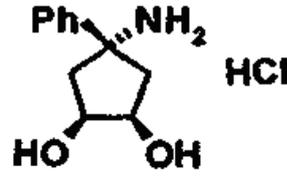
[Tabla 19]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
246		254	
247		255	
248		256	
249		257	
250		258	
251		259	
252		260	

253		261	
-----	---	-----	--

[Tabla 20]

EjP.	Estr.	EjP.	Estr.
262		271	
263		272	
264		273	
265		274	
266		275	
267		276	
268		277	

269		278	
270		279	

[Tabla 21]

EjP.	Sint.	Dat.
1	EjP. 1	ESI+: 251
2	EjP. 2	ESI+: 221
3	EjP. 3	ESI+: 285
4	EjP. 4	ESI+: 331
5	EjP. 5	ESI+: 301
6	EjP. 6	ESI+: 426
7	EjP. 7	CI+: 177, 179
8	EjP. 8	ESI+: 307
9	EjP. 9	ESI+: 185
10	EjP. 10	ESI+: 396
11	EjP. 11	ESI+: 202
12	EjP. 12	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,07-1,36 (5H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,49-2,53 (2H, m), 2,76 (3H, s); 4,13 (2H, d, J = 6 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8 Hz), 9,08 (1H, d, J = 6 Hz)
13	EjP. 13	FAB+: 307
14	EjP. 14	EI: 276
15	EjP. 15	EI: 314
16	EjP. 16	ESI+: 329
17	EjP. 17	ESI+: 336
18	EjP. 18	ESI+: 330
19	EjP. 19	ESI+: 277
20	EjP. 20	ESI+: 377
21	EjP. 21	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,42 (9H, s), 2,52 (2H, t, J = 8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 8 Hz), 3,84 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz)
22	EjP. 22	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,12 (3H, t, J = 8 Hz), 1,49 (6H, s), 3,98 (2H, s), 4,06 (2H, dd, J = 16, 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 8,44 (3 H, a, s)
23	EjP. 23	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,34 (3H, t, J = 8 Hz), 1,46 (9H, s), 4,27 (2H, dd, J = 16, 8 Hz), 4,46 (2H, d, J = 4 Hz), 4,73 (1H, a, s), 6,37 (1H, d, J = 16 Hz), 7,28 -7,36 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 16 Hz)

24	EjP. 24	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,18 (3H, t, J = 8 Hz), 1,58 (6H, s), 4,13 (2H, dd, J = 16, 8 Hz), 7,45 (2H, dt, J = 8, 2 Hz), 7,62 (2H, dt, J = 8, 2 Hz)
----	---------	---

[Tabla 22]

EjP.	Sint.	Dat.
25	EjP. 25	ESI+: 162
26	EjP. 26	ESI+: 335
27	EjP. 27	ESI+: 336
28	EjP. 28	ESI+: 180
29	EjP. 11	Cl+: 228
30	EjP. 11	ESI+: 214
31	EjP. 15	ESI+: 303
32	EjP. 3	ESI+: 241
33	EjP. 4	ESI+: 317
34	EjP. 4	ESI+: 329
35	EjP. 4	ESI+: 311
36	EjP. 4	ESI+: 317
37	EjP. 4	ESI+: 371
38	EjP. 4	ESI+: 329
39	EjP. 4	ESI+: 347
40	EjP. 4	ESI+: 351
41	EjP. 5	ESI+: 301
42	EjP. 5	ESI+: 289
43	EjP. 5	ESI+: 343
44	EjP. 5	ESI+: 283
45	EjP. 5	ESI+: 319
46	EjP. 5	ESI+: 275
47	EjP. 5	ESI+: 303
48	EjP. 5	ESI+: 367
49	EjP. 5	ESI+: 323, 325
50	EjP. 5	ESI+: 303
51	EjP. 5	ESI+: 315
52	EjP. 9	ESI+: 197
53	EjP. 9	Cl+: 199
54	EjP. 9	Cl+: 225
55	EjP. 9	El: 210
56	EjP. 9	ESI+: 197
57	EjP. 2	ESI+: 518
58	EjP. 10	ESI+: 410

[Tabla 23]

EjP.	Sint.	Dat.
59	EjP. 2	ESI+: 535
60	EjP. 20	ESI+: 377
61	EjP. 2	ESI+ 518
62	EjP. 10	ESI+: 408
63	EjP. 2	ESI+: 518
64	EjP. 1	ESI+: 376
65	EjP. 10	ESI+: 408
66	EjP. 19	ESI+: 277
67	EjP. 11	ESI+: 202
68	EjP. 10	ESI+: 408
69	EjP. 10	ESI+: 410
70	EjP. 12	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,07-1,36 (5H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,49-2,53 (2H, m), 2,76 (3H, s), 4,13 (2H, d, J = 6 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8 Hz), 9,08 (1H, d, J = 6 Hz)
71	EjP. 9, 10	ESI+: 394
72	EjP. 9, 10	ESI+: 443
73	EjP. 11	ESI+: 200
74	EjP. 9, 10	ESI+: 394
75	EjP. 11	ESI+: 250
76	EjP. 11	ESI+: 200
77	EjP. 10	ESI+: 416
78	EjP. 10	ESI+: 444
79	EjP. 10	ESI+: 370
80	EjP. 14	EI: 276
81	EjP. 15	EI: 314
82	EjP. 10	ESI+: 444
83	EjP. 11	ESI+: 250
84	EjP. 10	ESI+: 432
85	EjP. 11	ESI+: 238
86	EjP. 10	ESI+: 396
87	EjP. 10	ESI+: 422
88	EjP. 5	ESI+: 206
89	EjP. 11	ESI+: 214
90	EjP. 10	ESI+: 408

[Tabla 24]

EjP.	Sint.	Dat.
91	EjP. 10	ESI+: 436
92	EjP. 5	ESI+: 289
93	EjP. 11	ESI+: 234

94	EjP. 11	ESI+: 214
95	Ej. 5	ESI+: 235
96	EjP. 11	ESI+: 216
97	Ej. 5	ESI+: 236
98	EjP. 4	ESI+: 395
99	EjP. 11	ESI+: 242

[Tabla 25]

EjP.	Sint.	Dat.
100	EjP. 1	ESI+: 365
101	EjP. 101	APCI/ESI+: 206
102	EjP. 102	ESI+: 192
104	EjP. 104	ESI+: 249
105	EjP. 105	ESI+: 311, 313
106	EjP. 106	ESI+: 442
107	EjP. 107	ESI+: 400
108	EjP. 11	ESI+: 206
109	EjP. 109	ESI+: 206
110	EjP. 110	ESI+: 273 [M+Na] <sup>+</sup>
111	EjP. 111	ESI+: 249
112	EjP. 112	ESI+: 352
113a	EjP. 113	ESI+: 356 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,21 (9H, s), 1,48 (9H, s), 3,15 (1 H, dd, J = 6,6, 16,4 Hz), 3,40 (1H, dd, J = 9,0, 16,4 Hz), 3,50 (1H, ddd, J = 5,4, 6,6, 9,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,38 (1H, dd, J = 3,4, 5,0 Hz), 6,89 (1H, dt, Jd = 0,5 Hz, Jt = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,23-7,28 (1H, m)
113b	EjP. 113	ESI+: 356 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,15 (9H, s), 1,52 (9H, s), 3,08 (1 H, dd, J = 8,2, 16,1 Hz), 3,33 (1H, ddd, J = 6,8, 8,2, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 16,1 Hz), 4,38 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,18 (1H, dd, J = 3,9, 6,8 Hz), 6,90 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,30 (1H, m)
113c	EjP. 113	ESI+: 356 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,14 (9H, s), 1,51 (9H, s), 3,10 (1 H, dd, J = 8,1, 16,1 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 8,0, 16,0 Hz), 3,42 (1H, dt, Jd = 6,3 Hz, Jt = 8,1 Hz), 4,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,22 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,22-7,27 (1H, m)
114 115	EjP. 114 EjP. 115	ESI+: 248 ESI+; 210
116	EjP. 116	ESI+: 239
117	EjP. 117	ESI+: 241

[Tabla 25-1]

EjP.	Sint.	Dat.
118	Ej. 15	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,41 (9H, s), 2,60 (2H, t, J = 8 Hz), 3,26 (2H, t, J = 8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 5 Hz), 10,07 (1H, s)
119	EjP. 1	ESI+: 347
120	EjP. 11	ESI+: 234
121	EjP. 11	ESI+: 210
122	EjP. 5	ESI+: 337

ES 2 597 034 T3

123	EjP. 109	ESI+: 206
124	EjP. 109	ESI+: 210
125	EjP. 110	ESI+: 277 [M+Na] <sup>+</sup>

[Tabla 26]

EjP.	Sint.	Dat.
127	EjP. 112	ESI+: 344
128	EjP. 112	ESI+: 344
129	EjP. 112	APCI/ESI+: 356
130	EjP. 112	ESI+: 356
131	EjP. 112	ESI+: 356
132	EjP. 113	ESI+: 352
133	EjP. 113	ESI+: 344
134	EjP. 111	ESI+: 275 [M+Na] <sup>+</sup>
135	EjP. 113	ESI+: 356
136	EjP. 113	ESI+: 356
137	EjP. 137	ESI+: 240
138	EjP. 137	ESI+: 240
139	EjP. 115	ESI+: 210
140	EjP. 115	ESI+: 210
141	EjP. 116	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,55 (9H, s), 6,39 (1H, d, J = 16 H z), 7,37 (1H, d, J = 5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 16 Hz), 10,22 (1H, s)
142	EjP. 5	ESI+: 319
143	EjP. 113	ESI+: 344
144	EjP. 104	ESI+: 253
145	EjP. 104	ESI+: 249
146	EjP. 104	ESI+: 253
147	EjP. 104	EI: 248
148	EjP. 104	EI: 252
149	EjP. 105	EI: 314
150	EjP. 105	EI: 310,312
151	EjP. 105	ESI+: 315, 317
152	EjP. 105	EI: 310, 312
153	EjP. 105	ESI+: 337, 339 [M+Na] <sup>+</sup>
154	EjP. 106	ESI+: 446
155	EjP. 106	ESI+: 442

[Tabla 27]

EjP.	Sint.	Dat.
156	EjP. 106	ESI+: 442
157	EjP. 106	ESI+: 446
158	EjP. 106	ESI+: 446

159	EjP. 106	ESI+: 428
160	EjP. 107	ESI+: 404
161	EjP. 107	ESI+: 404
162	EjP. 107	ESI+: 400
163	EjP. 107	ESI+: 400
164	EjP. 107	APCI/ESI+: 404

[Tabla 28]

EjP.		Dat.
165	EjP. 165	ESI-: 324 [M+HCOO]-
166	EjP. 166	ESI+: 360
167	EjP. 167	ESI+: 438,440 [M+Na]+
168a	EjP. 168	ESI+: 418 [M+Na]+
168b	EjP. 168	ESI+: 418 [M+Na]+
169a	EjP. 169	ESI+: 266
169b	EjP. 169	ESI+: 266
170	EjP. 170	ESI+: 531
171	EjP. 171	ESI+: 376 [M+Na]+
172	EjP. 172	ESI+: 166
173	EjP. 173	APCI/ESI+: 326
174	EjP. 174	ESI+: 326
175	EjP. 175	ESI+: 294
176	EjP. 176	ESI+: 192
177	EjP. 5	ESI+: 180
178	EjP. 178	APCI/ESI+: 212
179	EjP. 179	APCI/ESI+: 226
180	EjP. 180	APCI/ESI+: 266
181a	EjP. 181	ESI+: 294 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,43 (9H, s a), 2,50-2,59 (4H, m), 4,02 (4H, s a), 5,02 (1H, s a), 7,27-7,30, (1H, m), 7,35-7,43 (4H, m)
181b	EjP. 181	ESI+: 294 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,39 (9H, s a), 2,24-2,32 (4H, m), 2,64 (2H, s a), 4,37-4,43 (2H, m), 4,80 (1H, s a), 7,19-7,23 (1H, m), 7,32 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 -7,43 (2H, m)
182	EjP. 182	ESI+: 382
183	EjP. 183	ESI+: 208
184	EjP. 184	APCI/ESI+: 343
185	EjP. 185	APCI/ESI+: 343
186	EjP. 186	APCI/ESI+: 222
187	EjP. 187	ESI+: 268
188	EjP. 188	ESI+: 268
189	P/EjP. 189	ESI+: 298

[Tabla 28-1]

EjP.	Sint.	Dat.
------	-------	------

ES 2 597 034 T3

190	EjP. 190	ESI+: 312
191	EjP. 191	ESI+: 248
192	EjP. 192	ESI+: 234
193	EjP. 193	ESI+: 322
194a	EjP. 194	ESI+: 324
194b	EjP. 194	EI: 205
195	EjP. 195	EI: 188

[Tabla 29]

EjP.	Sint.	Dat.
196	EjP. 196	ESI+: 335
197	EjP. 197	ESI+: 194
198	EjP. 198	ESI+: 168
199	EjP. 199	ESI+: 268
200	EjP. 200	ESI+: 322
201	EjP. 201	ESI+: 104
202	Ej. 1	ESI+: 406
203	Ej. 19	ESI+: 196
204	Ej. 20	APCI/ESI+: 209
205	Ej. 20	APCI/ESI+: 209
206	Ej. 5	ESI+: 235
207	Ej. 5	ESI+: 235
208	Ej. 5	ESI+: 236
209	Ej. 5	ESI+: 236
210	Ej. 5	ESI+: 222
211	Ej. 5	ESI+: 166
212	Ej. 5	ESI+: 166
213	Ej. 5	ESI+: 194
214	Ej. 5	ESI+: 180
215	Ej. 5	ESI+: 180
216	Ej. 6	ESI+: 298
217	Ej. 9	CI+: 290
218	EjP. 1	ESI+: 363
219	EjP. 1	ESI+: 365
220	EjP. 10	ESI+: 436
221	EjP. 11	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,22-1,74 (22H, m), 2,16 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 15,4 Hz), 2,35 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 15,4 Hz), 3,03-3,13 (1H, m)
222	EjP. 188	ESI+: 298
223	EjP. 112	ESI+: 292

[Tabla 29-1]

EjP.	Sint.	Dat.
224a	EjP. 113	ESI+: 298 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,24 (9H, s), 3,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,82 (3H, s), 5,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 4,0, 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz)
224b	EjP. 113	ESI+: 298 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,18 (9H, s), 3,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,82 (3H, s), 5,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz)
225a	EjP. 113	ESI+: 298 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,24 (9H, s), 3,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,82 (3H, s), 5,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 4,0, 8,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz)
225b	EjP. 113	ESI+: 298 RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,18 (9H, s), 3,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,82 (3H, s), 5,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz)

[Tabla 30]

EjP.	Sint.	Dat.
226	EjP. 114	ESI+: 208
227	EjP. 12	ESI+: 337, 339
228	EjP. 137	ESI+: 208
229	EjP. 137	ESI+: 194
230	EjP. 137	ESI+: 206
231	EjP. 137	ESI+: 194
232	EjP. 137	ESI+: 194
233	EjP. 137	ESI+: 194
234	EjP. 137	ESI+: 194
235	EjP. 168	ESI+: 356 [M+Na] <sup>+</sup>
236	EjP. 169	ESI+: 180
237a	EjP. 170, 171	ESI+: 324
237b	EjP. 170, 171	ESI+: 324
238	EjP. 171	ESI+: 382
239	EjP. 171	ESI+: 376 [M+Na] <sup>+</sup>
240	EjP. 172	ESI+: 166
241	EjP. 174	ESI+: 326
242	EjP. 174	ESI+: 326
243	EjP. 176, Ej. 16	ESI+: 192
244	EjP. 176, Ej. 16	ESI+: 192
245	EjP. 176, Ej. 16	ESI+: 192
246	EjP. 178	ESI+: 234 (M+Na) <sup>+</sup>
247	EjP. 179	APCI/ESI+: 226
248	EjP. 179	ESI+: 326
249	EjP. 180	APCI/ESI+: 274 [M+Na] <sup>+</sup>
250	EjP. 180	APCI/ESI+: 274 [M+Na] <sup>+</sup>
251	EjP. 180	ESI+: 193

ES 2 597 034 T3

252	EjP. 180	CI+: 233
253	EjP. 180	APCI/ESI+: 266
254	EjP. 181	ESI+: 324
255	EjP. 184	ESI+: 290
256	EjP. 186	APCI/ESI+: 222
257	EjP. 186	ESI+: 208
258	EjP. 186	APCI/ESI+: 222

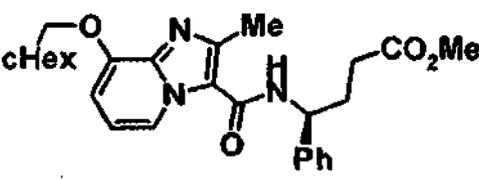
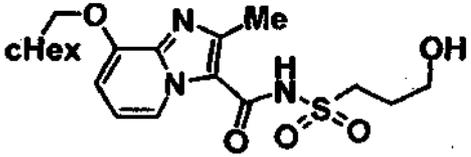
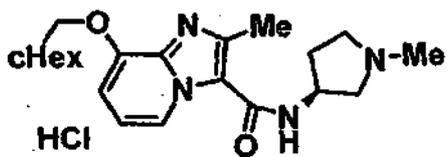
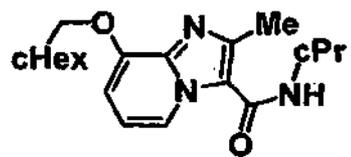
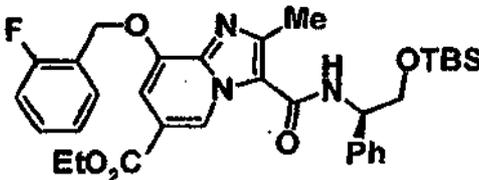
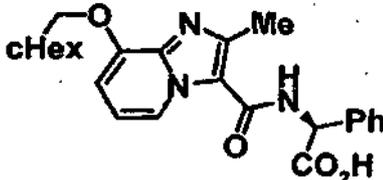
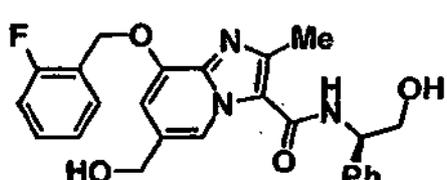
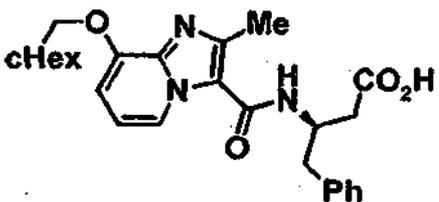
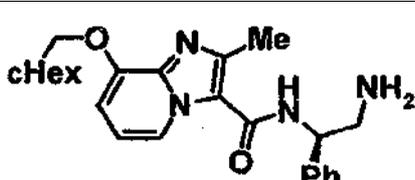
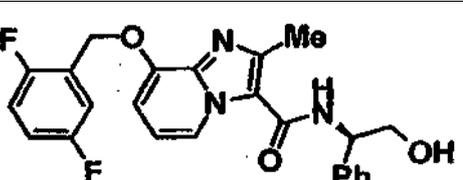
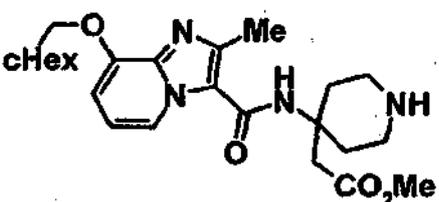
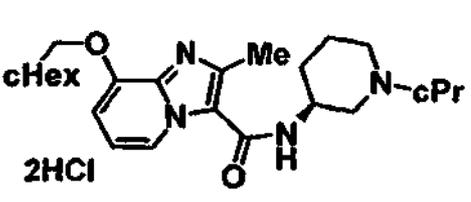
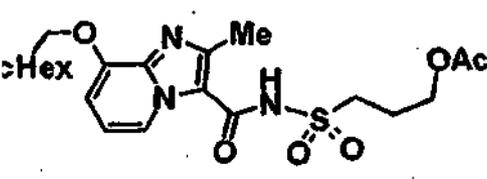
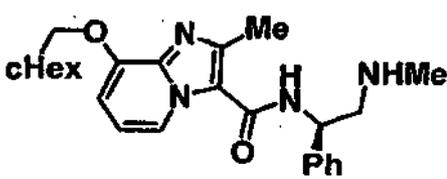
[Tabla 31]

EjP	Sint.	Dat.
259	EjP. 187	ESI+: 238
260	EjP. 188	ESI+: 298
261	EjP. 189	ESI+: 312
262	EjP. 189	ESI+: 310
263	EjP. 199	ESI+: 260
264	EjP. 200	ESI+: 350
265	EjP. 200	ESI+: 336
266	EjP. 201	ESI+: 132
267	EjP. 201	ESI+: 118
268	EjP. 22	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,52 (6H, s), 3,60 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,28-7,42 (3H, m), 7,45 (1H, s), 8,10-8,35 (3H, a)
269	EjP. 26	ESI+: 335
270	EjP. 27	ESI+: 336
271	EjP. 27	ESI+: 336
272	EjP. 5	ESI+: 335
273	EjP. 5	ESI+: 337
274	EjP. 5	APCI/ESI+: 238
275	EjP. 5	APCI/ESI+: 238
276	EjP. 5	ESI+: 175
277	EjP. 9	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,29-1,82 (21H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 5,67 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 15,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 15,7 Hz)
278	Ej. 5	ESI+: 194 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,22 (2H, dd, J = 4,2, 14,8 Hz), 2,38 (2H, dd, J = 6,5, 14,8 Hz), 4,09-4,14 (2H, m), 4,80-5,60 (2H, a), 7,33-7,38 (1H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,47-7,51 (2H, m), 8,34 (3H, s a)
279	Ej. 5	ESI+: 194 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,21 (2H, dd, J = 5,7, 14,6 Hz), 2,31 (2H, dd, J = 6,1, 14,6 Hz), 4,23 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,81 (2H, s a), 7,32-7,36 (1H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 8,46 (3H, s a)

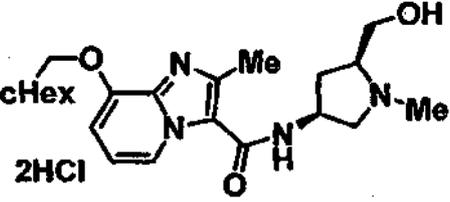
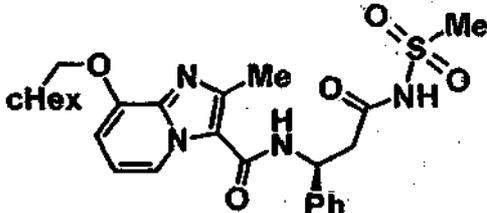
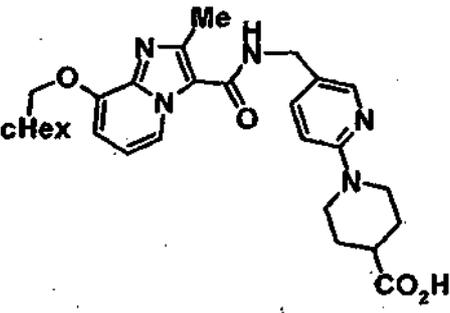
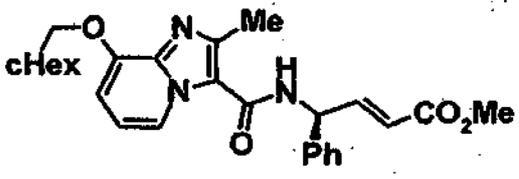
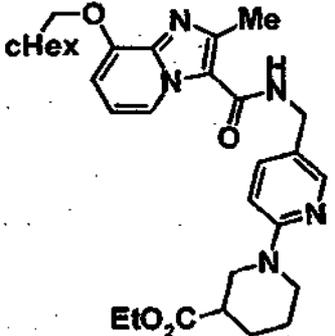
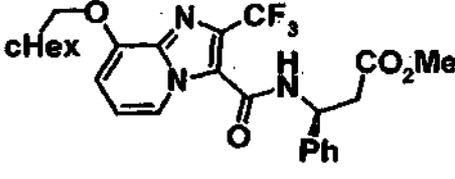
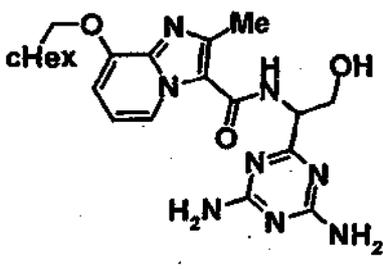
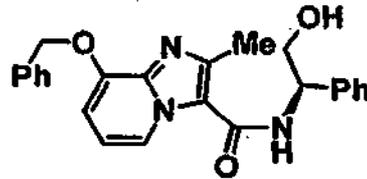
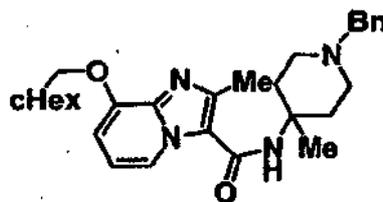
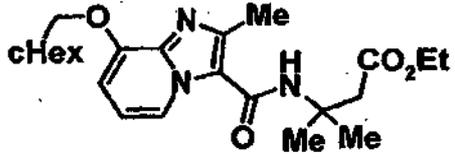
[Tabla 32]

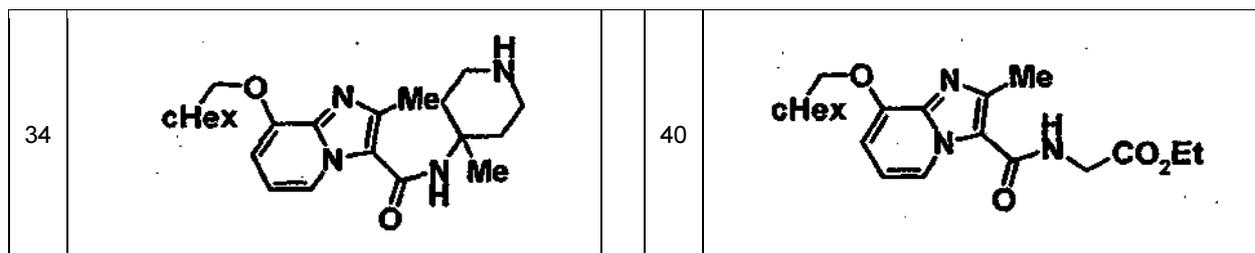
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

[Tabla 33]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

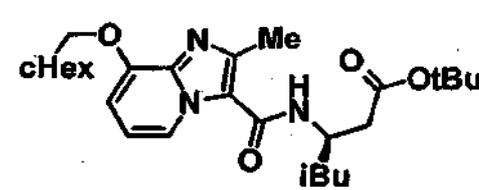
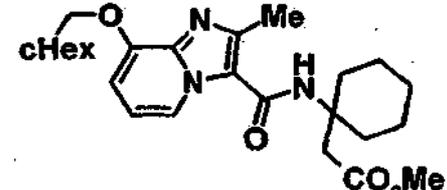
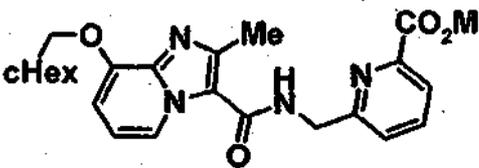
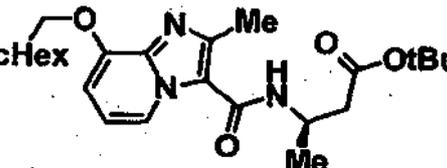
[Tabla 34]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
29		35	
30		36	
31		37	
32		38	
33		39	

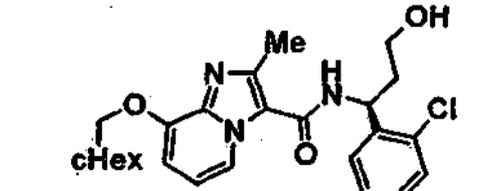
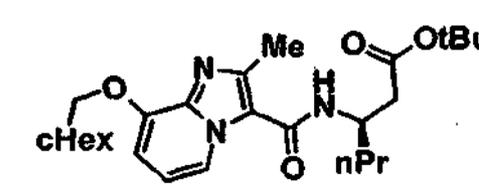
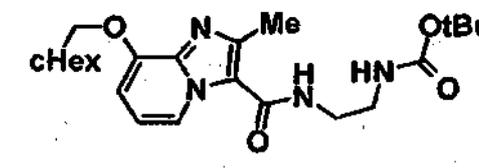
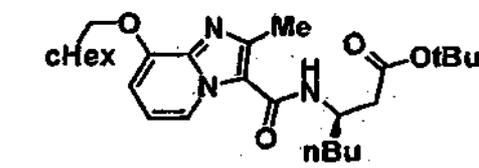
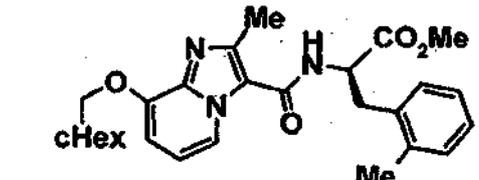
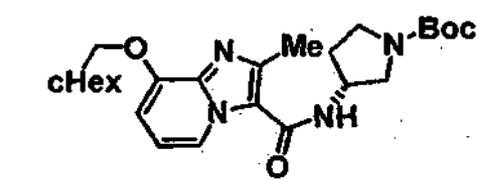
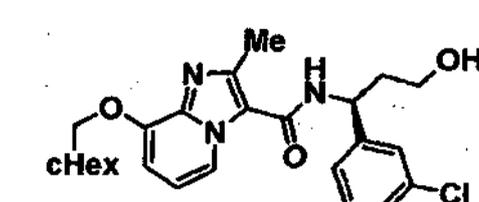
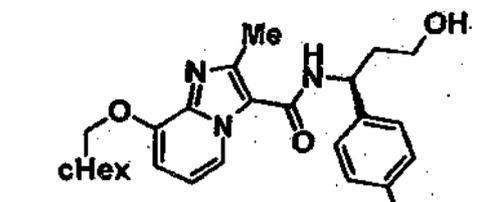
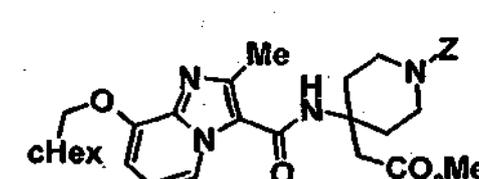
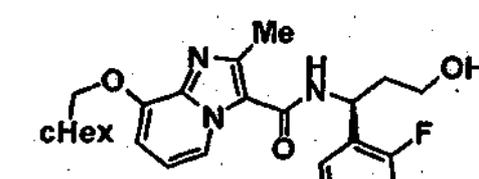


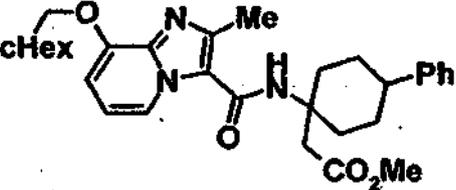
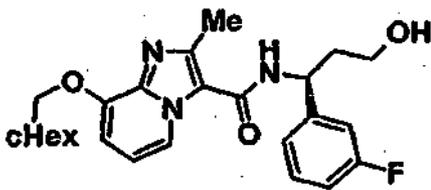
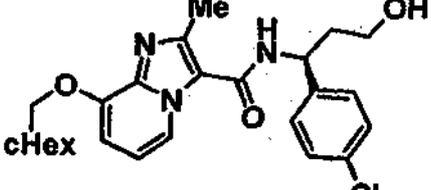
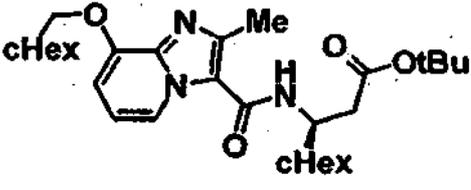
[Tabla 35]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
41		49	
42		50	
43		51	
44		52	
45		53	
46		54	

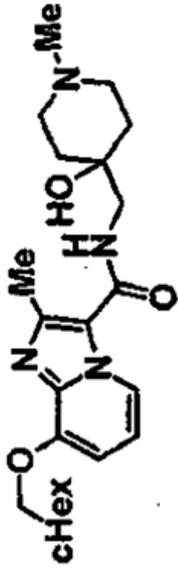
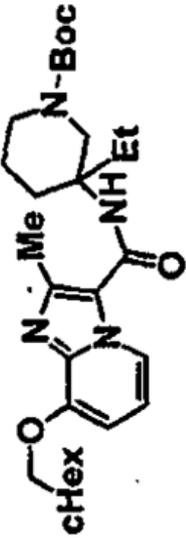
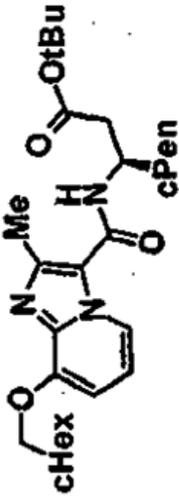
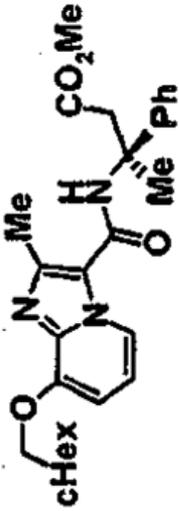
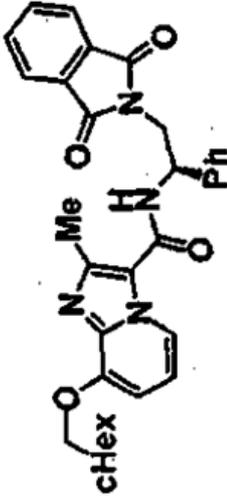
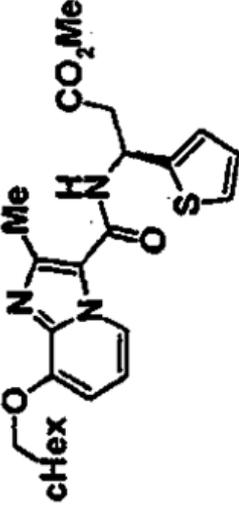
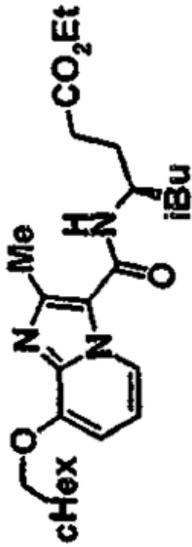
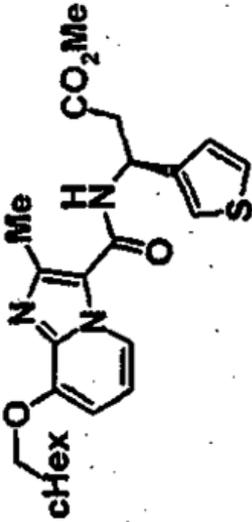
47			55	
48			56	

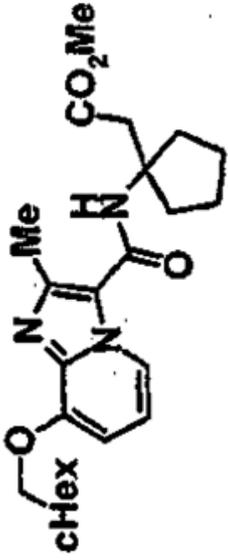
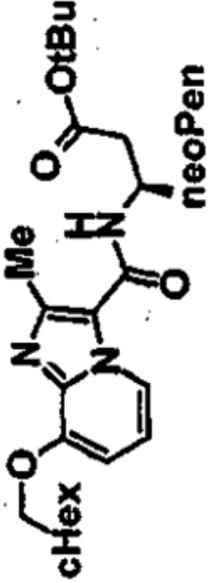
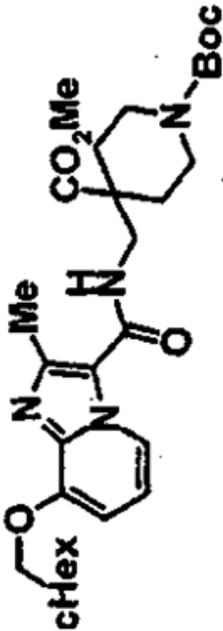
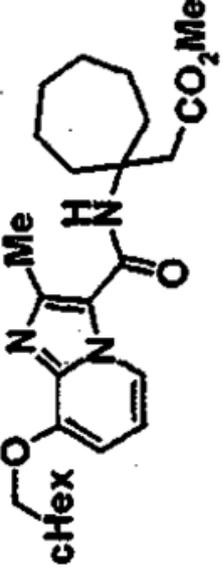
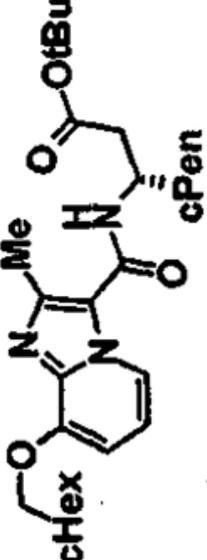
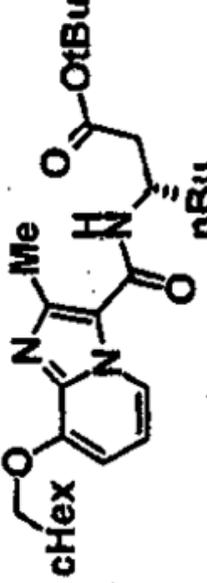
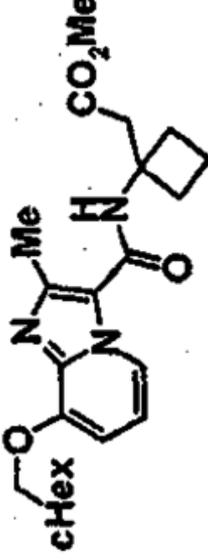
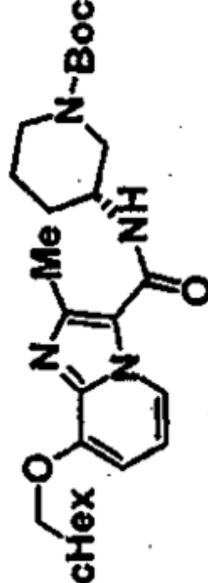
[Tabla 36]

Ej.	Estr.		Ej.	Estr.
57			64	
58			65	
59			66	
60			67	
61			68	

62			69	
63			70	

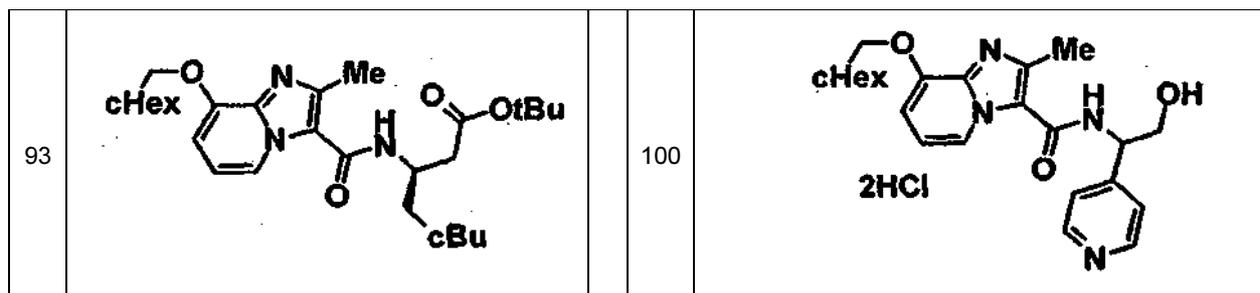
[Tabla 37]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
71		79	
72		80	
73		81	
74		82	

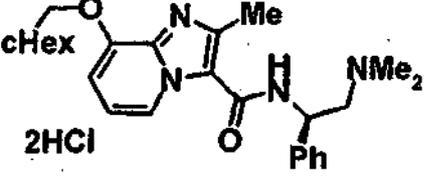
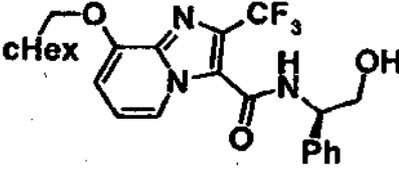
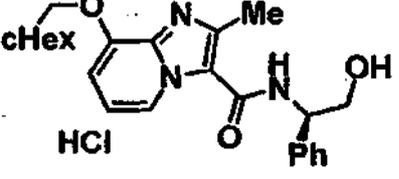
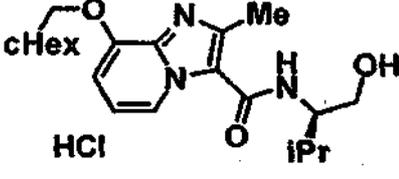
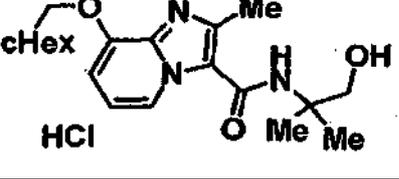
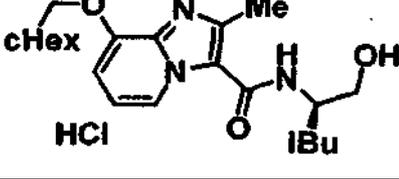
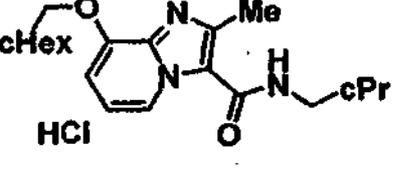
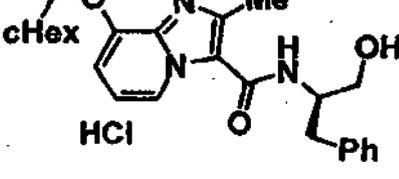
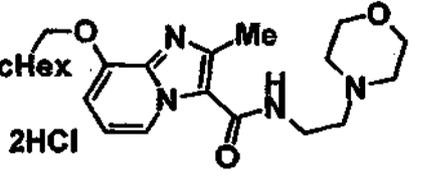
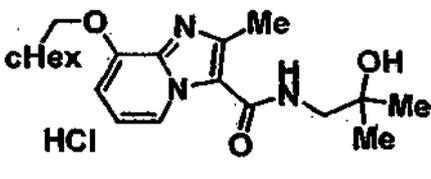
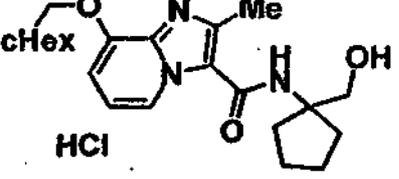
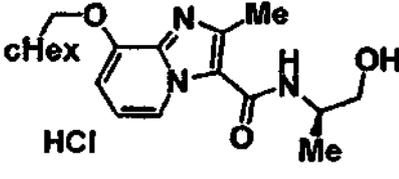
75			83	
76			84	
77			85	
78			86	

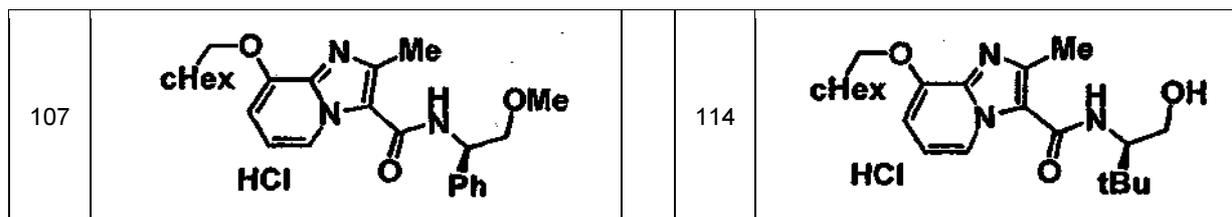
[Tabla 38]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
87		94	
88		95	
89		96	
90		97	
91		98	
92		99	

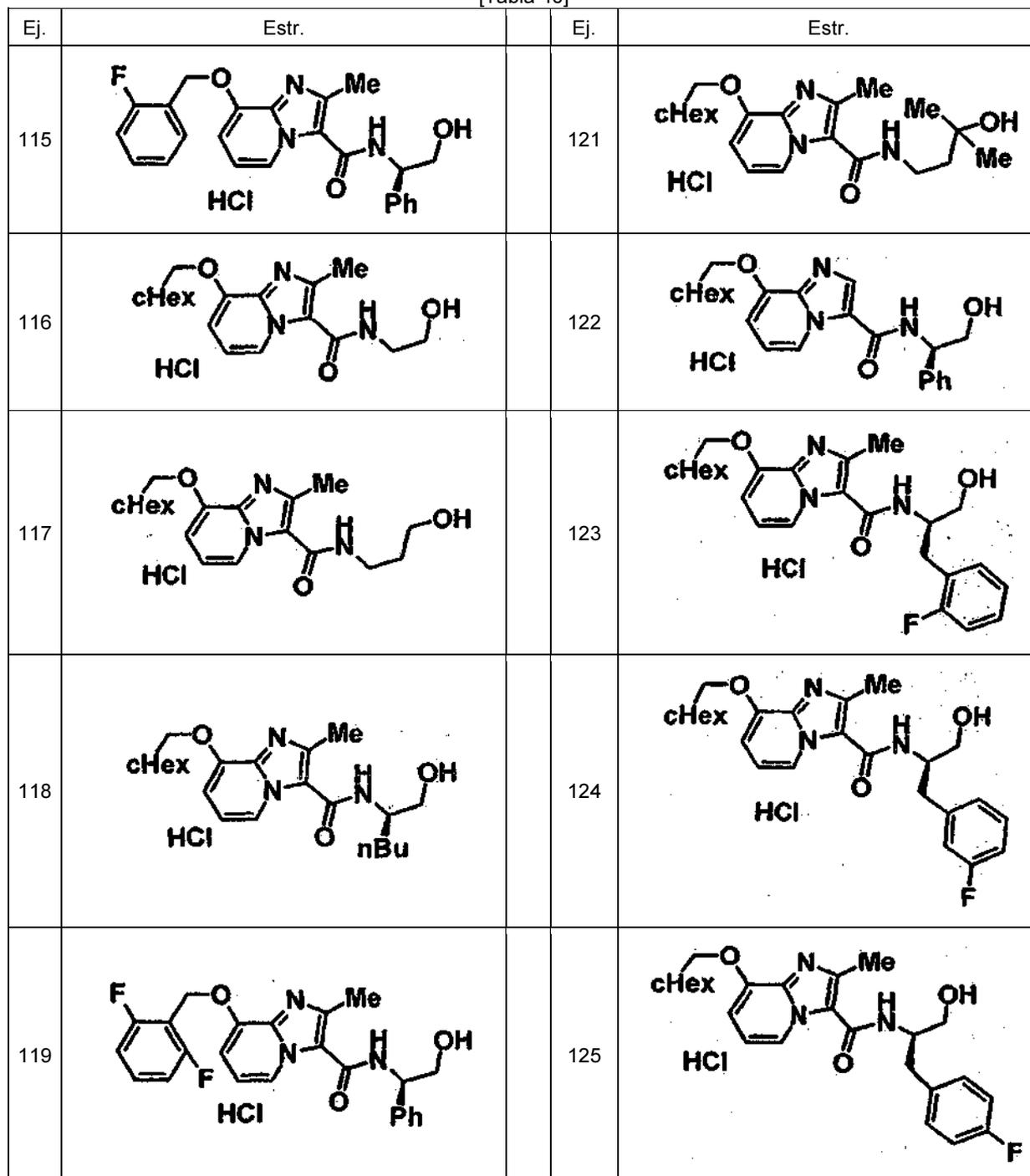


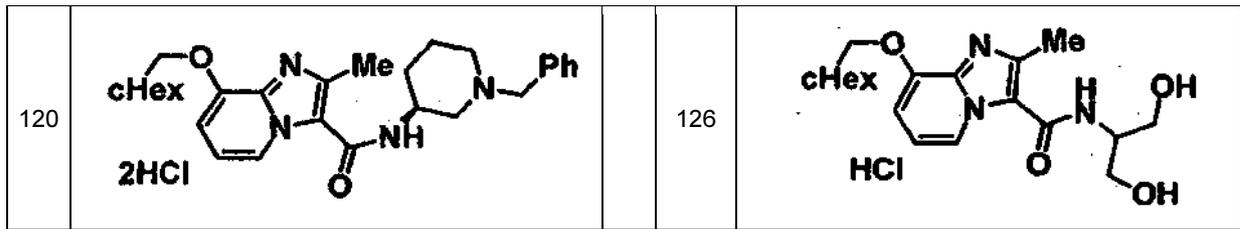
[Tabla 39]

Ej.	Estr.		Ej.	Estr.
101			108	
102			109	
103			110	
104			111	
105			112	
106			113	

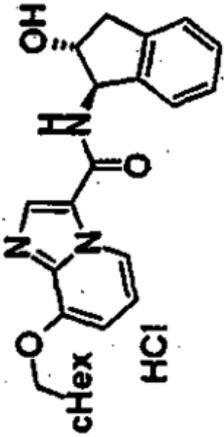
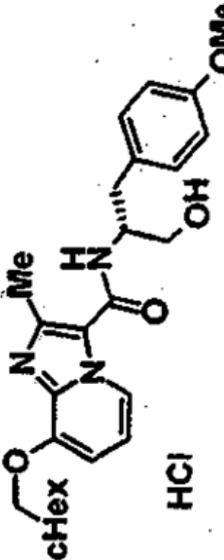
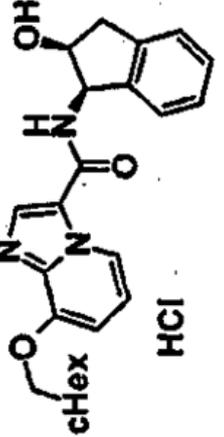
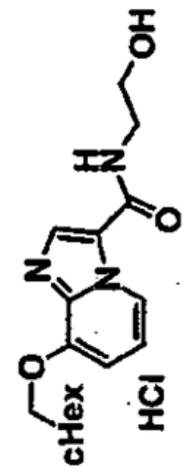
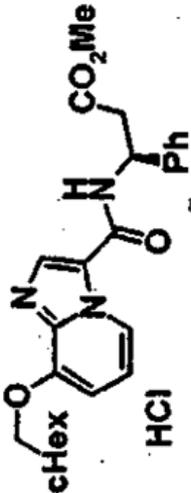
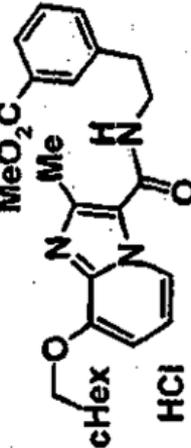
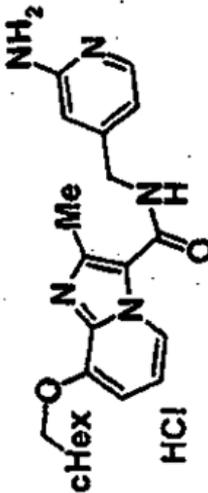
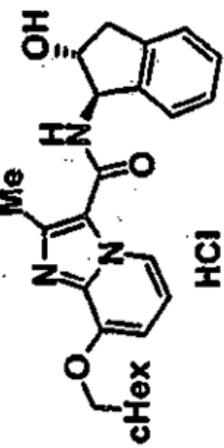


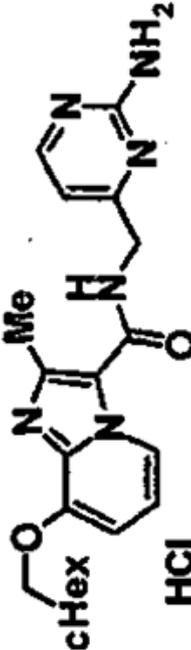
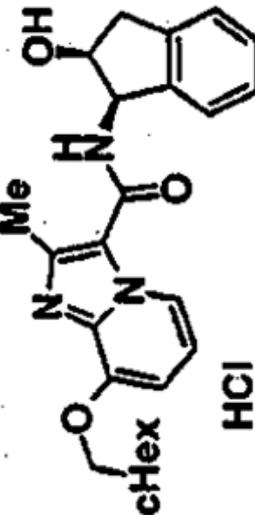
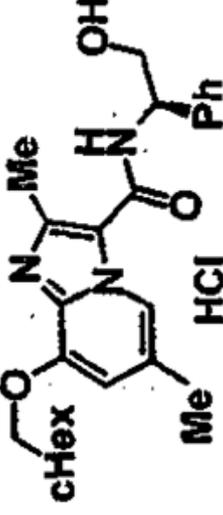
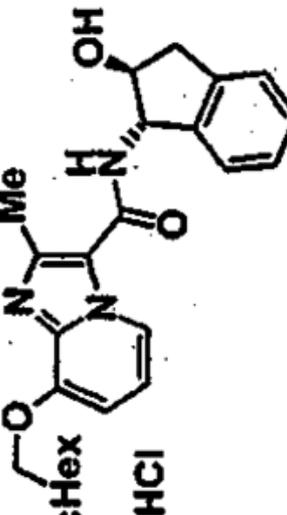
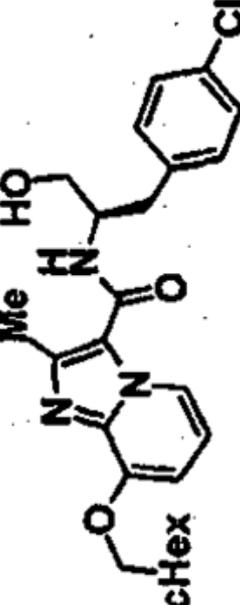
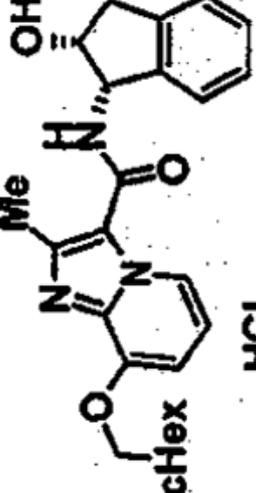
[Tabla 40]



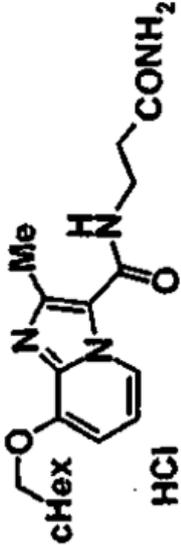
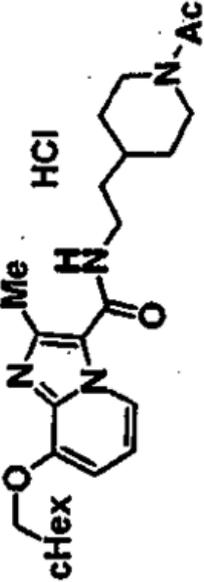
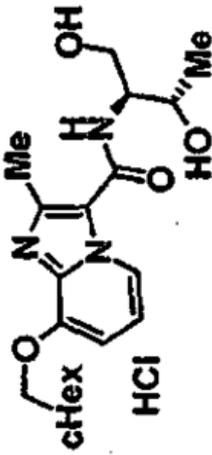
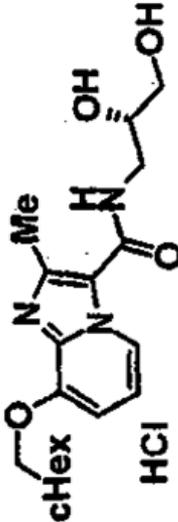
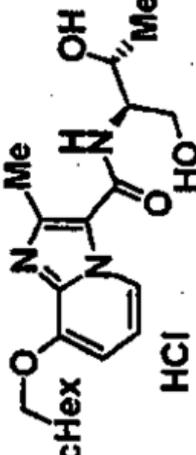
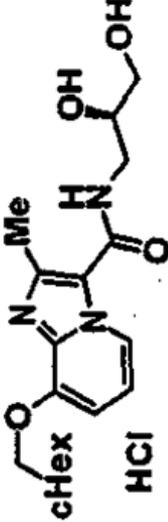
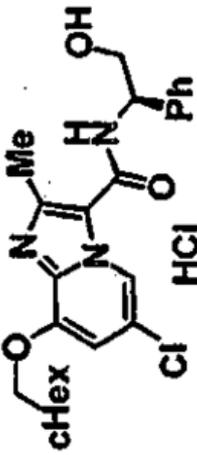
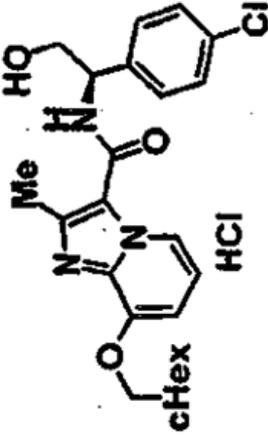


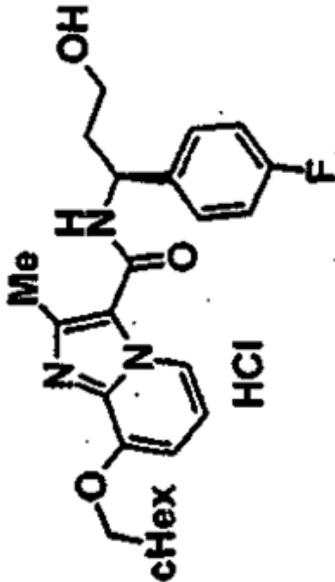
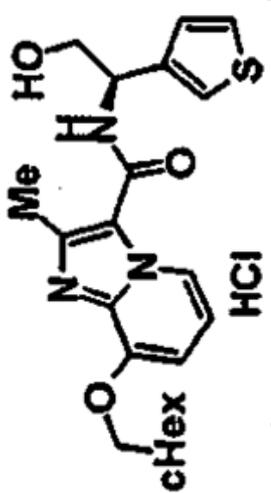
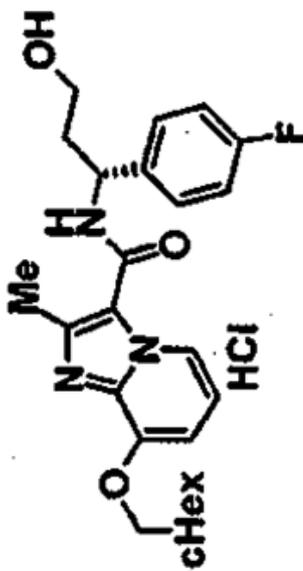
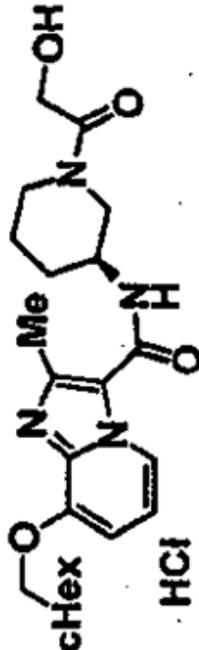
[Tabla 41]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
127	 <p>HCl</p>	134	 <p>HCl</p>
128	 <p>HCl</p>	135	 <p>HCl</p>
129	 <p>HCl</p>	136	 <p>HCl</p>
130	 <p>HCl</p>	137	 <p>HCl</p>

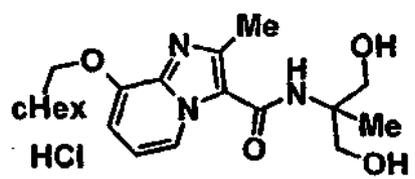
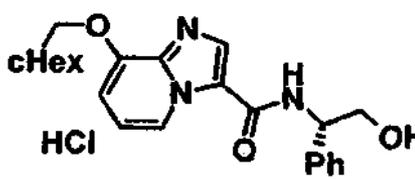
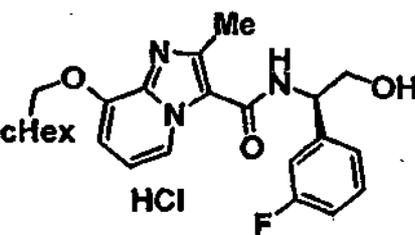
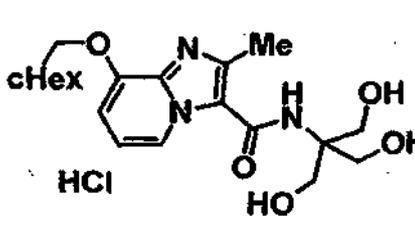
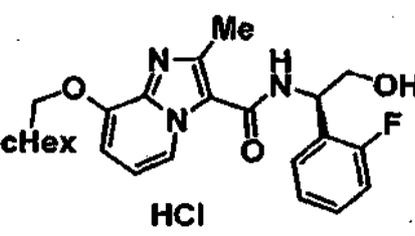
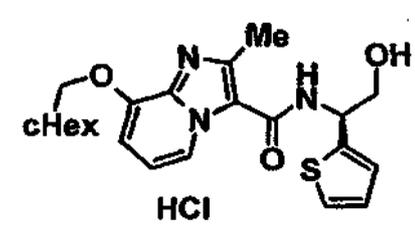
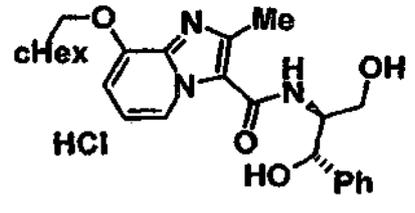
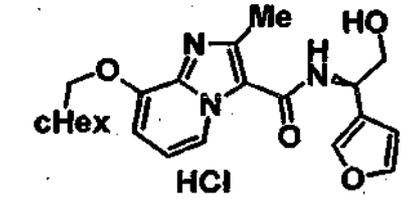
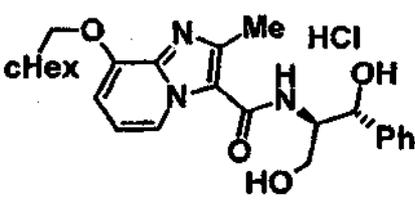
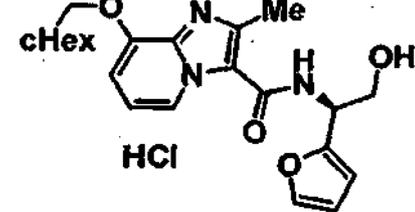
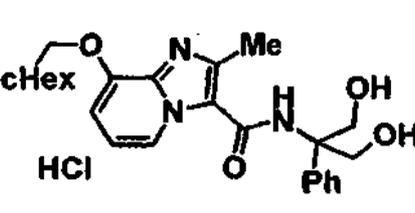
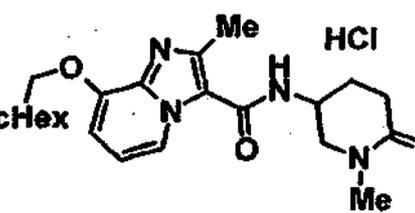
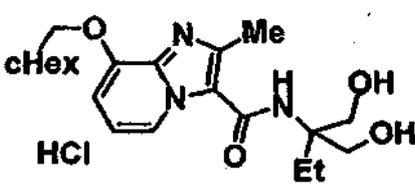
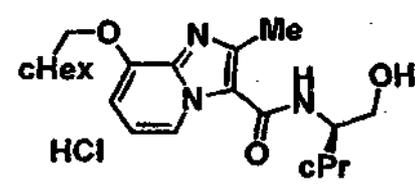
131		138	
132		139	
133		140	

[Tabla 42]

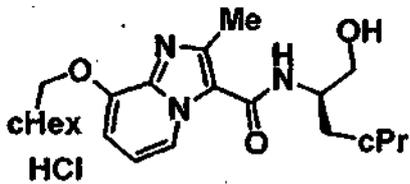
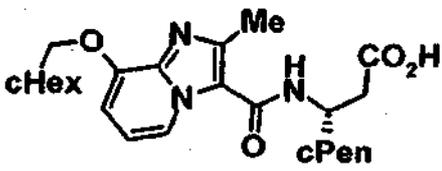
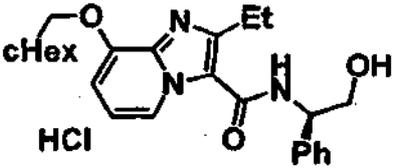
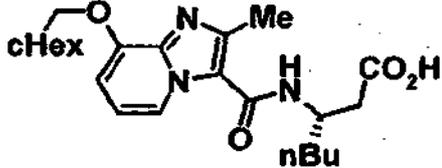
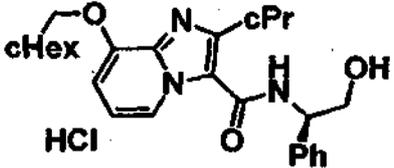
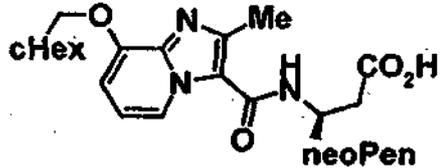
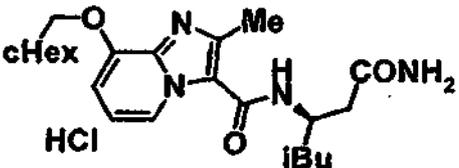
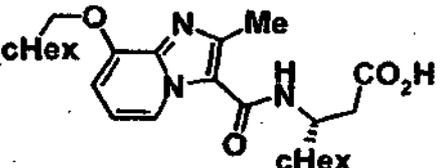
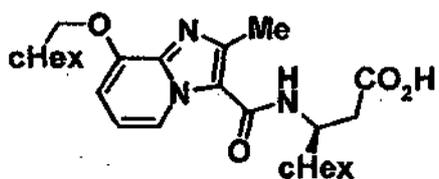
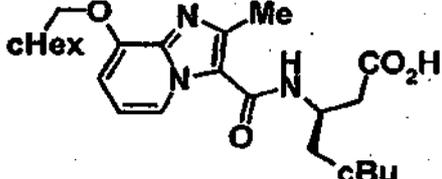
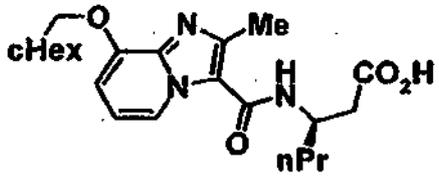
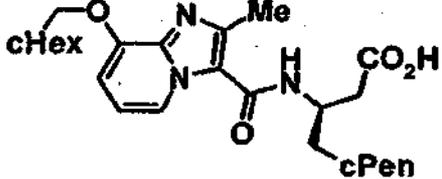
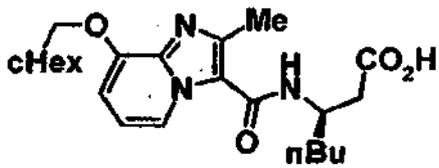
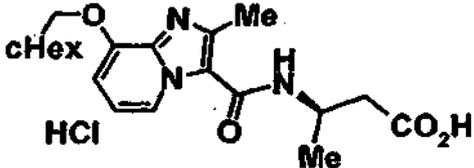
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
141		147	
142		148	
143		149	
144		150	

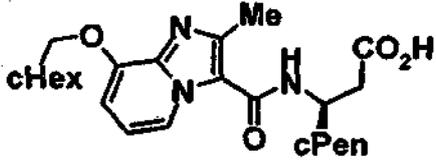
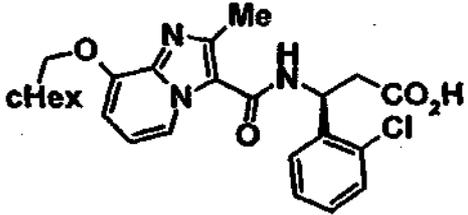
145		151	
146		152	

[Tabla 43]

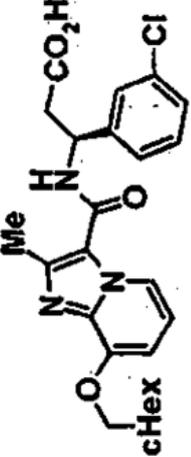
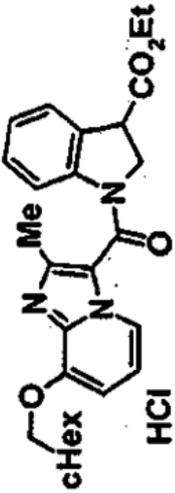
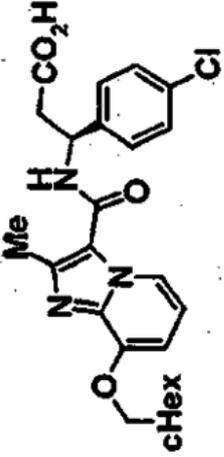
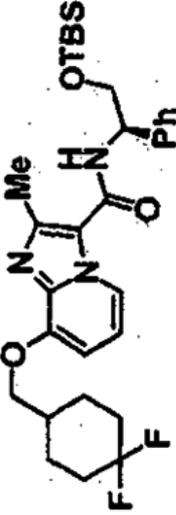
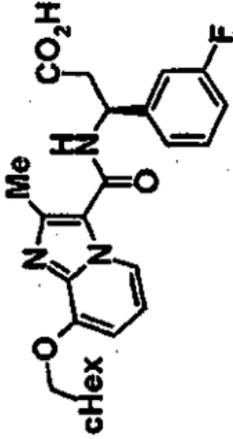
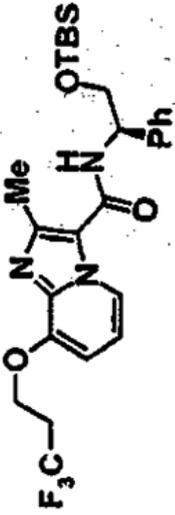
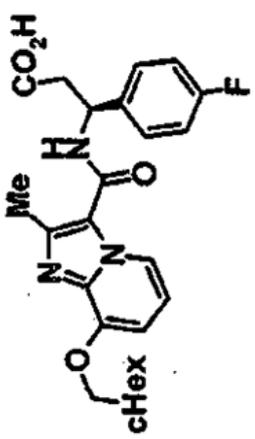
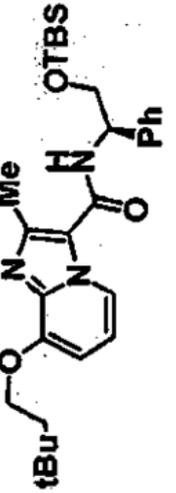
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
153		160	
154		161	
155		162	
156		163	
157		164	
158		165	
159		166	

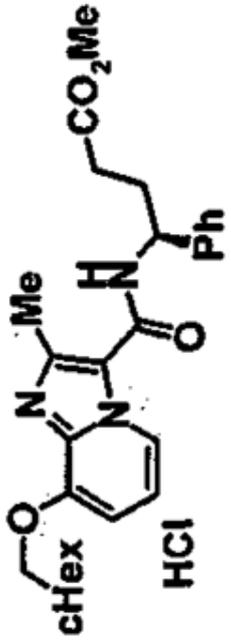
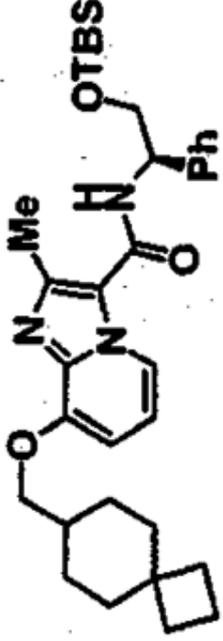
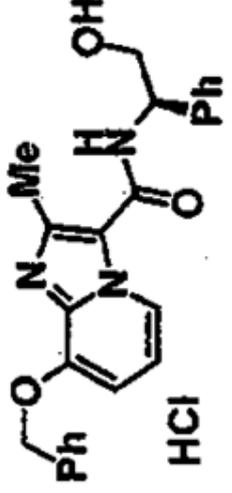
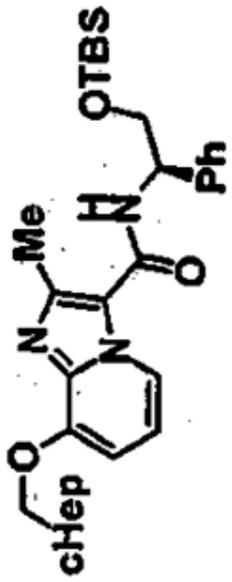
[Tabla 44]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
167		175	
168		176	
169		177	
170		178	
171		179	
172		180	
173		181	

<p>174</p>		<p>182</p>	
------------	---	------------	--

[Tabla 45]

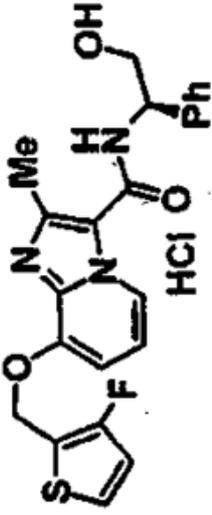
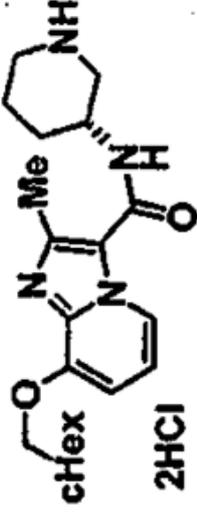
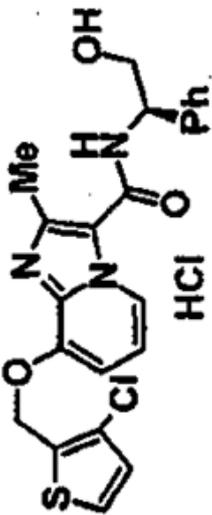
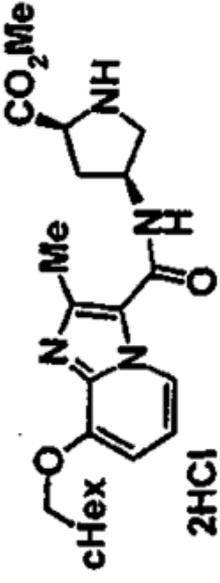
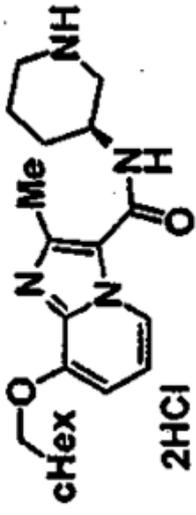
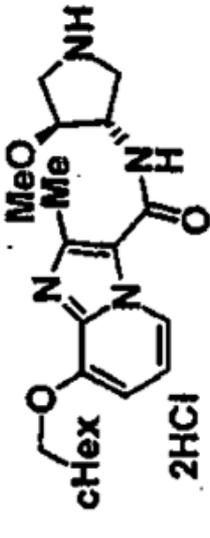
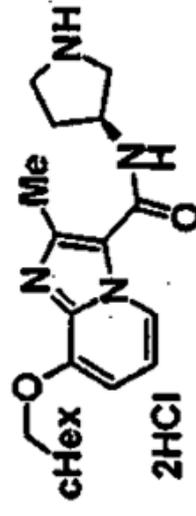
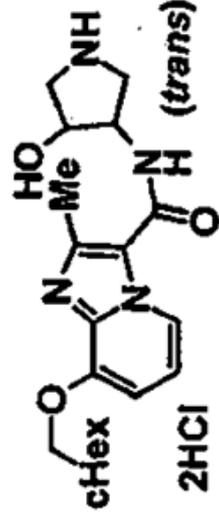
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
183		189	
184		190	
185		191	
186		192	

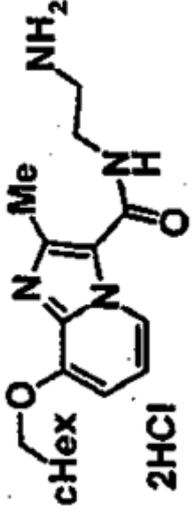
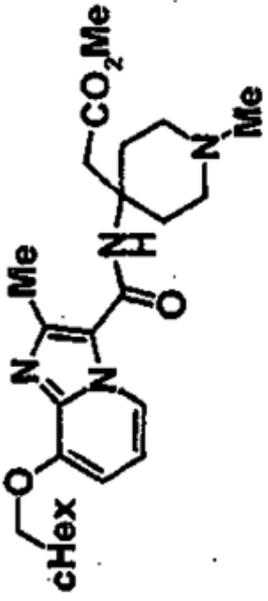
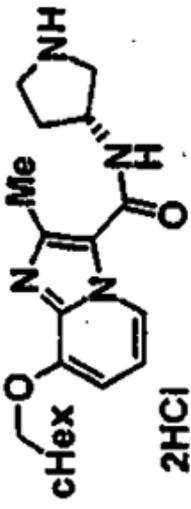
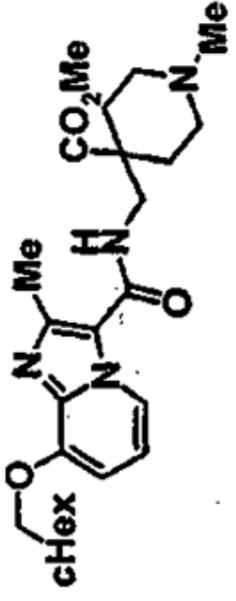
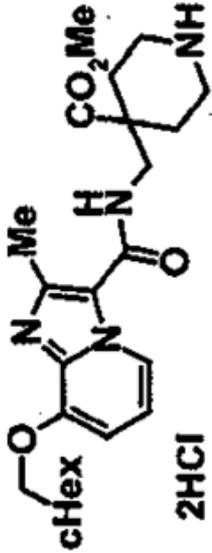
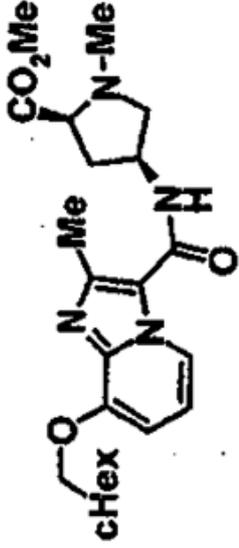
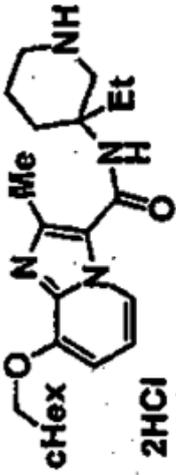
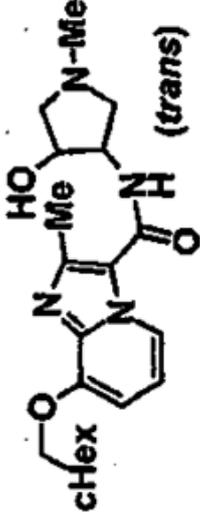
187	 <p>Chemical structure 187: A pyridine ring with a methyl group at position 2 and a hexylmethoxy group at position 4. The pyridine ring is connected to a 5-membered imidazole ring at position 3. The imidazole ring has a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The carbonyl group is attached to a chiral center bonded to a phenyl group and a propyl chain ending in a methyl ester group. The structure is labeled "cHex" and "HCl".</p>
193	 <p>Chemical structure 193: A bicyclic system consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclobutane ring. A methylene group connects the cyclohexane ring to a pyridine ring at position 2. The pyridine ring has a methyl group at position 3 and is connected to an imidazole ring at position 4. The imidazole ring has a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The carbonyl group is attached to a chiral center bonded to a phenyl group and a propyl chain ending in a tert-butyldimethylsilyloxy group. The structure is labeled "OTBS".</p>
188	 <p>Chemical structure 188: A pyridine ring with a methyl group at position 2 and a phenylmethoxy group at position 4. The pyridine ring is connected to a 5-membered imidazole ring at position 3. The imidazole ring has a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The carbonyl group is attached to a chiral center bonded to a phenyl group and a propyl chain ending in a hydroxyl group. The structure is labeled "Ph" and "HCl".</p>
194	 <p>Chemical structure 194: A pyridine ring with a methyl group at position 2 and a heptylmethoxy group at position 4. The pyridine ring is connected to a 5-membered imidazole ring at position 3. The imidazole ring has a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 4. The carbonyl group is attached to a chiral center bonded to a phenyl group and a propyl chain ending in a tert-butyldimethylsilyloxy group. The structure is labeled "cHep" and "OTBS".</p>

[Tabla 46]

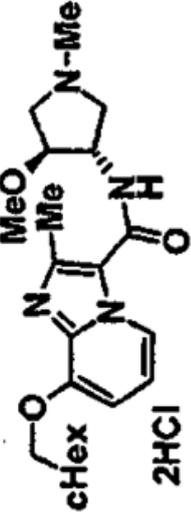
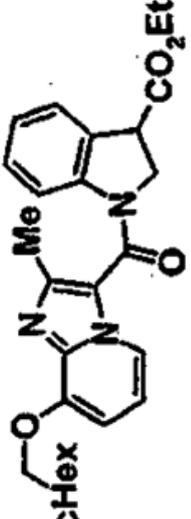
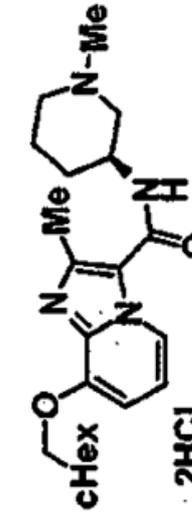
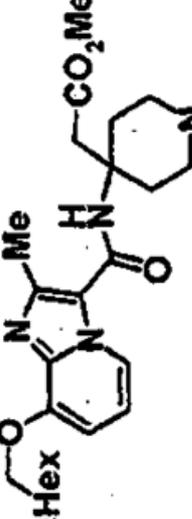
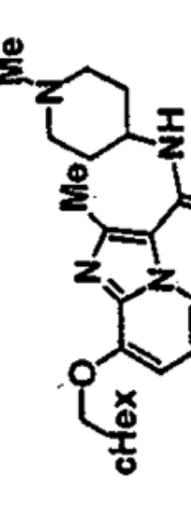
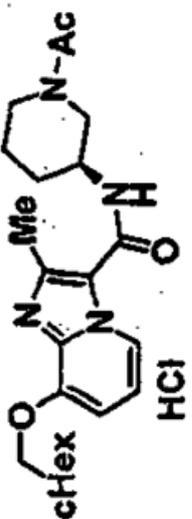
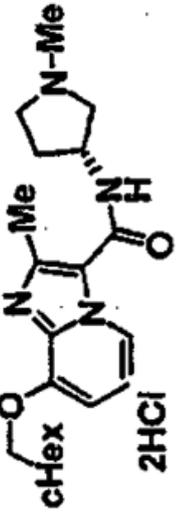
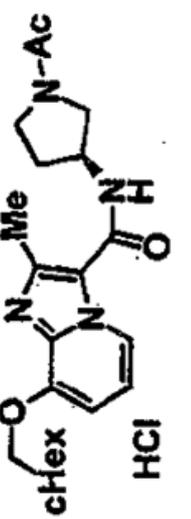
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
195		202	
196		203	
197		204	
198		205	
199		206	
200		207	
201		208	

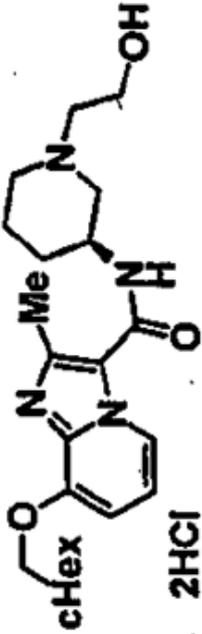
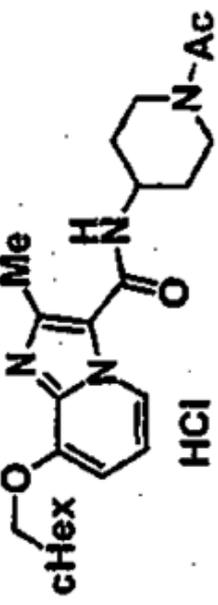
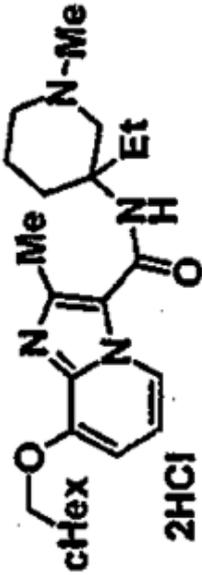
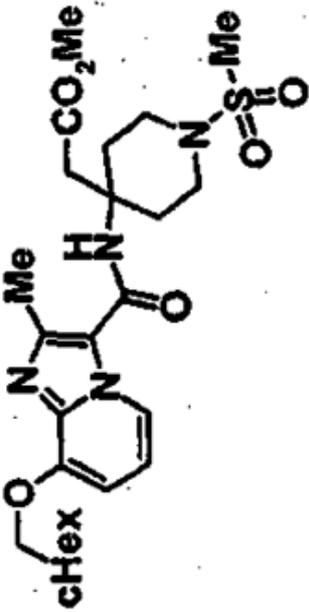
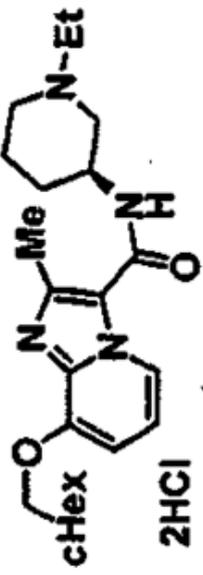
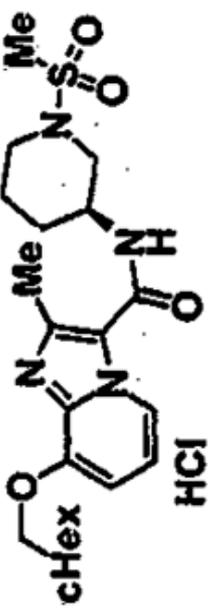
[Tabla 47]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
209		217	
210		218	
211		219	
212		220	

213	 <p>2HCl</p>	221	
214	 <p>2HCl</p>	222	
215	 <p>2HCl</p>	223	
216	 <p>2HCl</p>	224	 <p>(trans)</p>

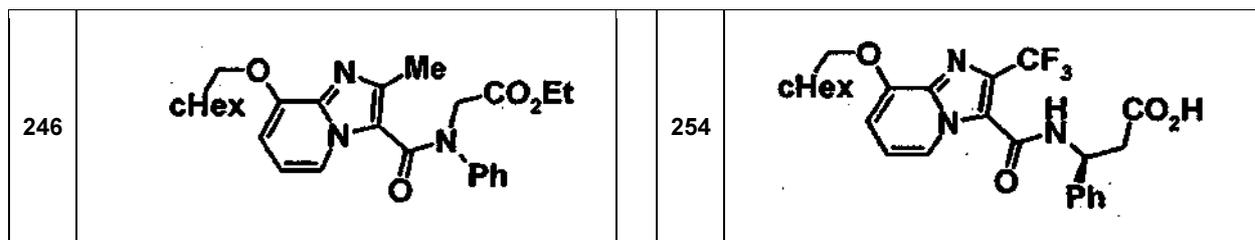
[Tabla 48]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	

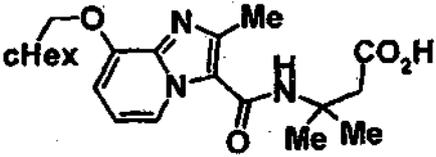
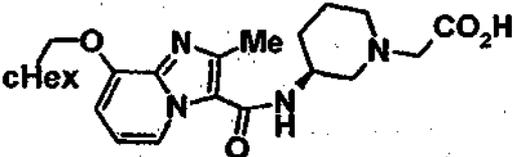
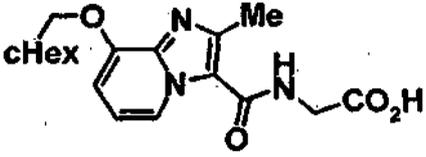
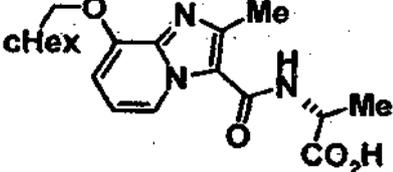
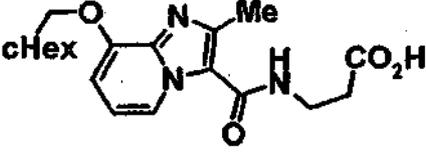
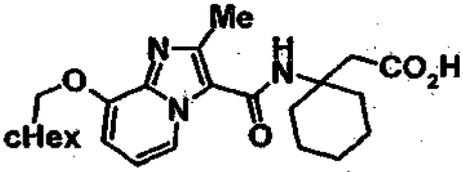
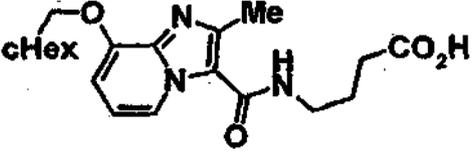
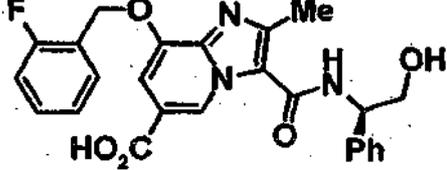
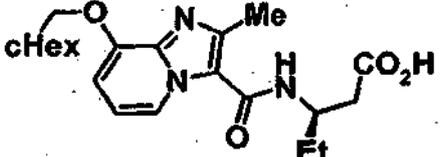
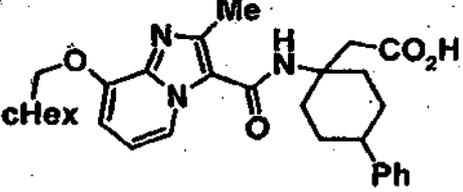
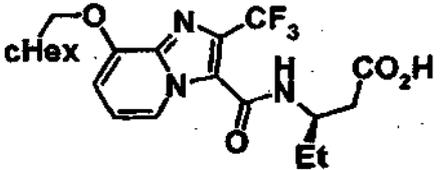
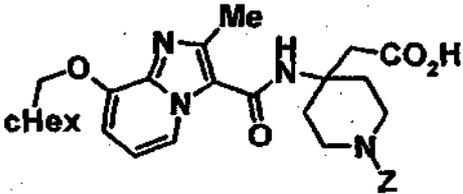
229	 <p>2HCl</p>	236	 <p>HCl</p>
230	 <p>2HCl</p>	237	
231	 <p>2HCl</p>	238	 <p>HCl</p>

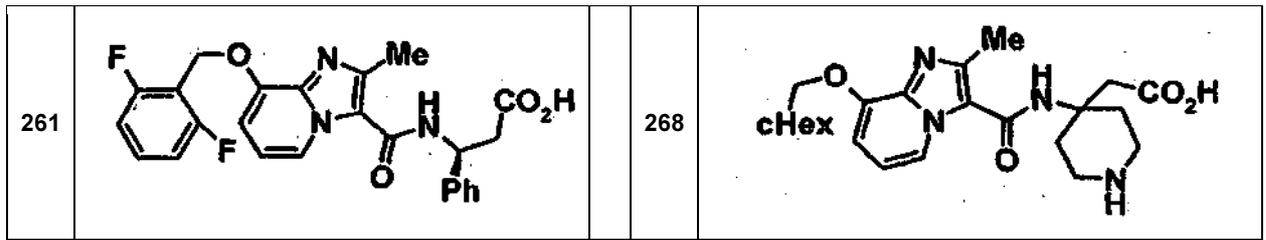
[Tabla 49]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
239		247	
240		248	
241		249	
242		250	
243		251	
244		252	
245		253	



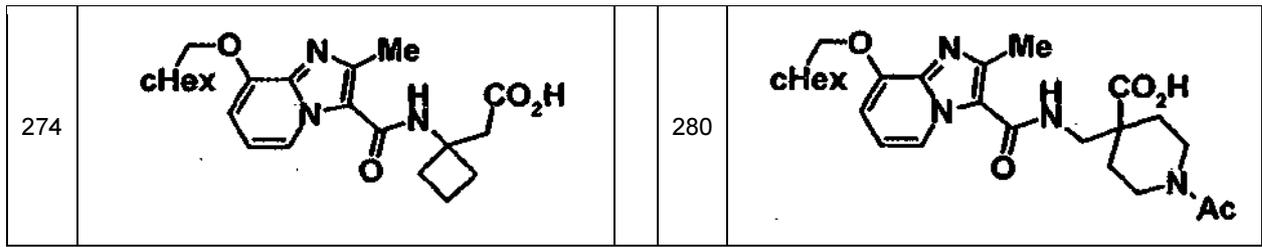
[Tabla 50]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
255		262	
256		263	
257		264	
258		265	
259		266	
260		267	

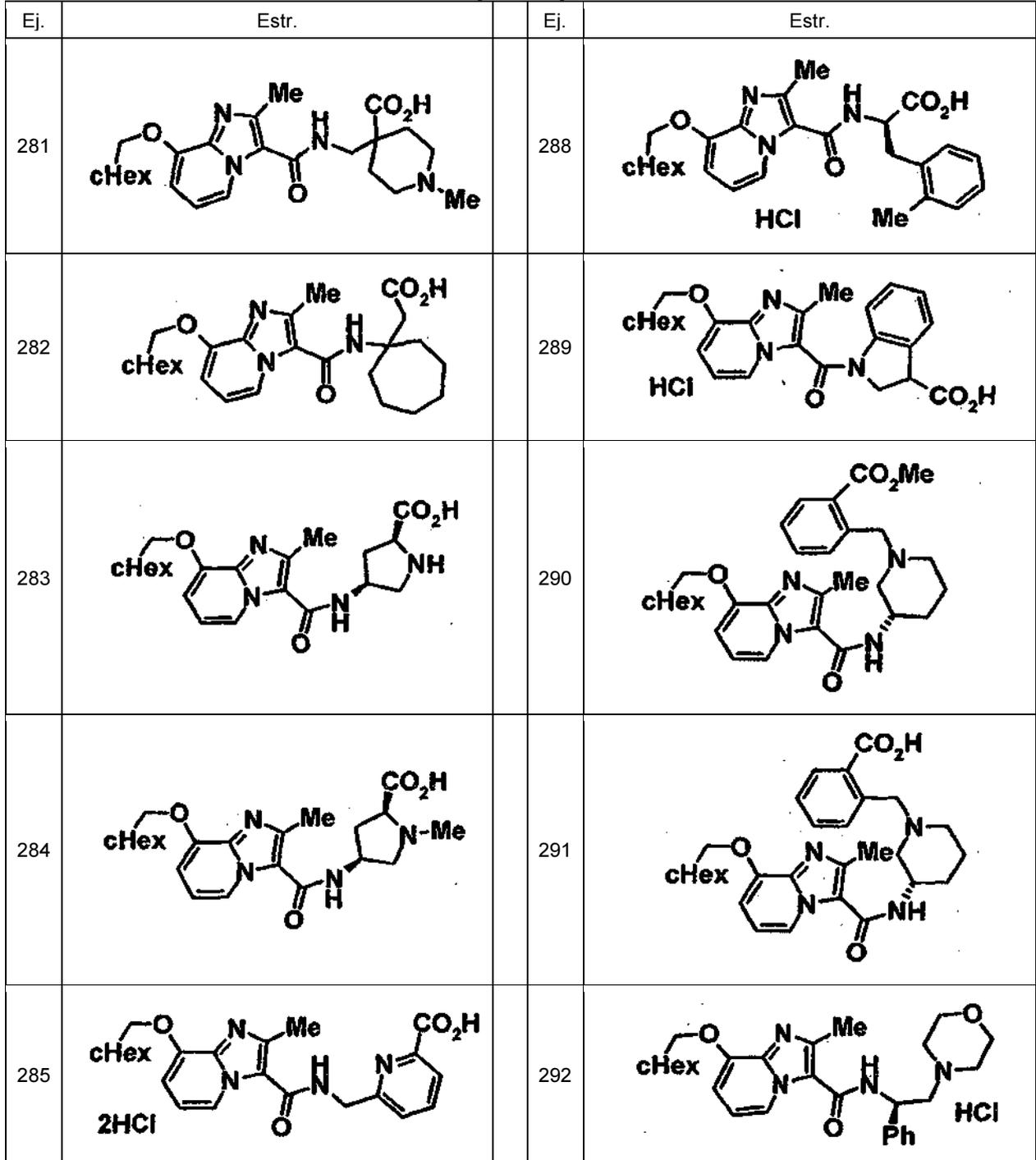


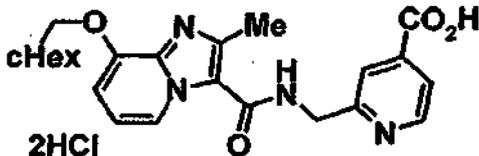
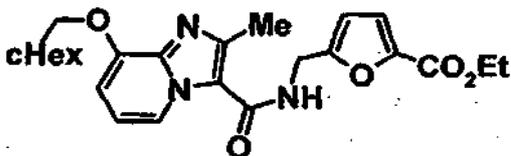
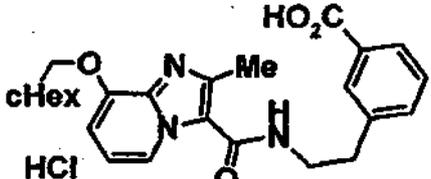
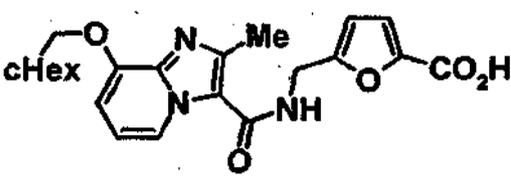
[Tabla 51]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
269		275	
270		276	
271		277	
272		278	
273		279	

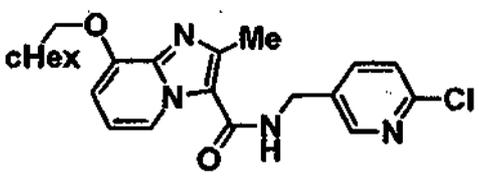
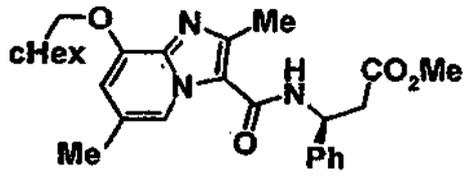
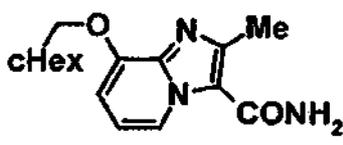
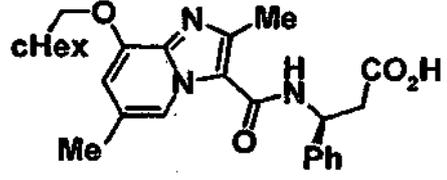
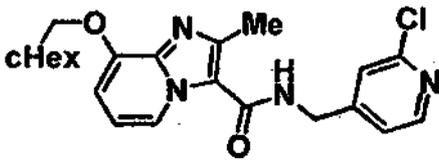
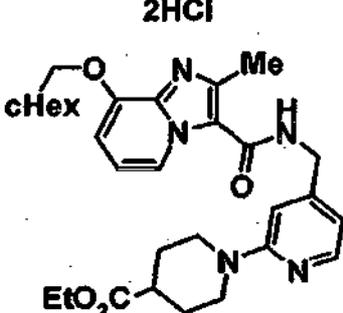
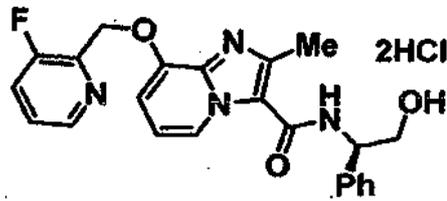


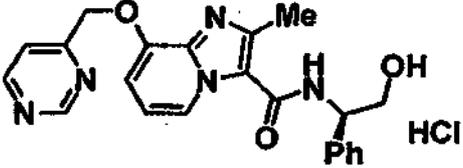
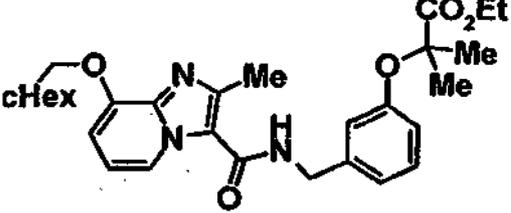
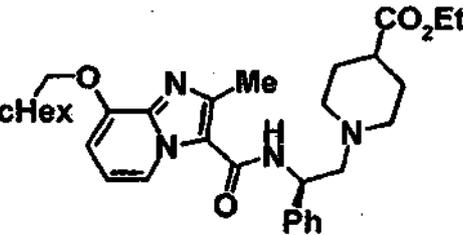
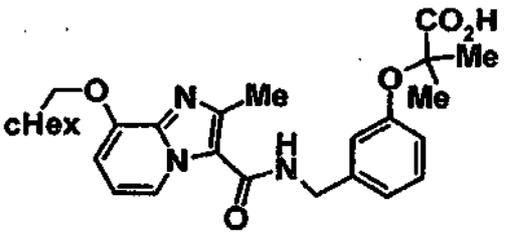
[Tabla 52]



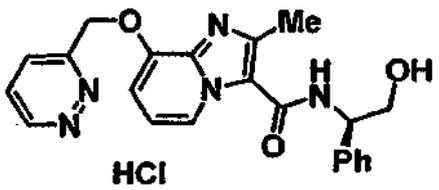
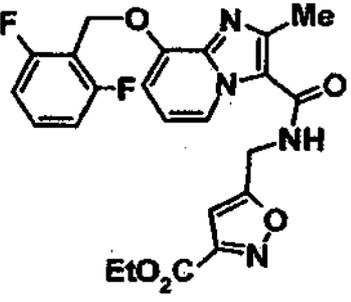
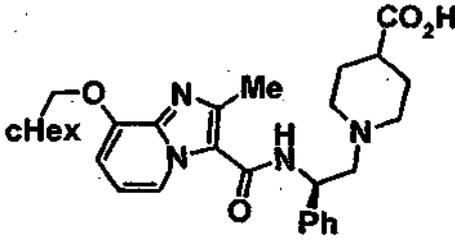
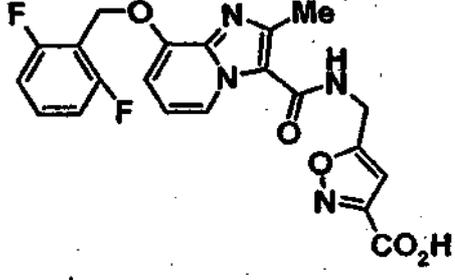
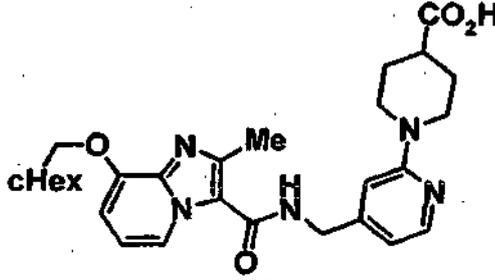
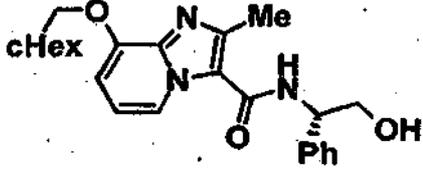
286		293	
287		294	

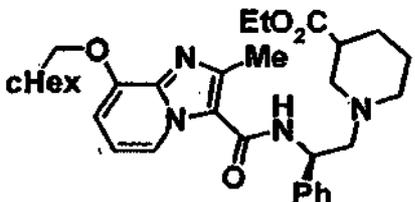
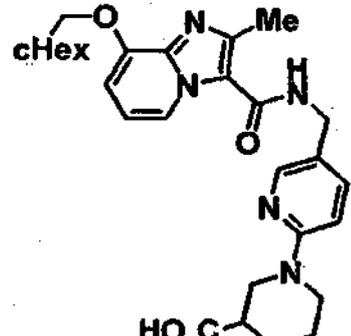
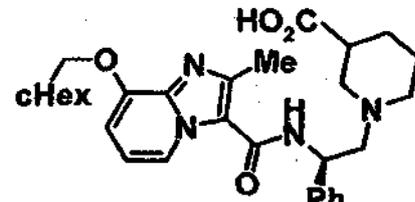
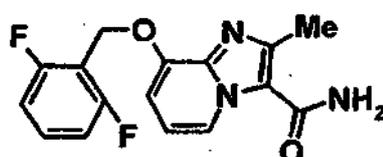
[Tabla 53]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
295		301	
296		302	
297		303	
298		304	

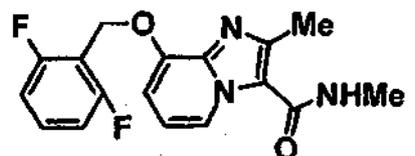
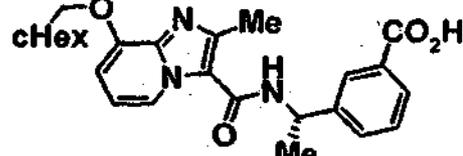
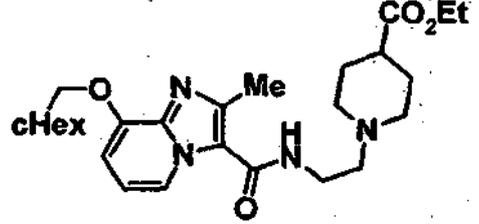
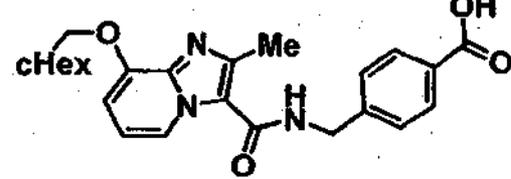
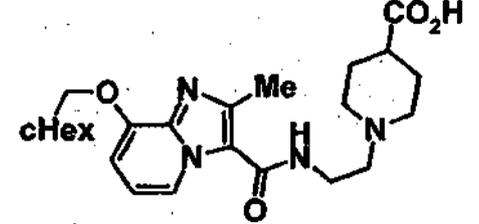
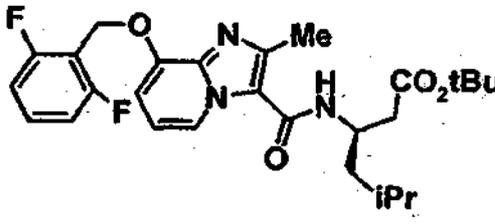
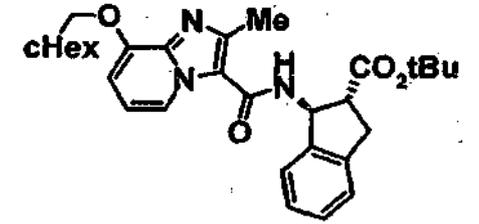
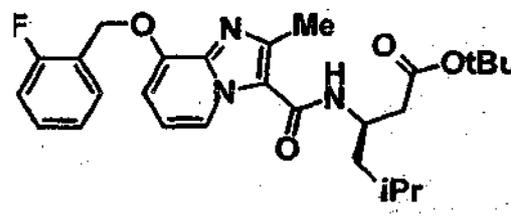
299			305	
300			306	

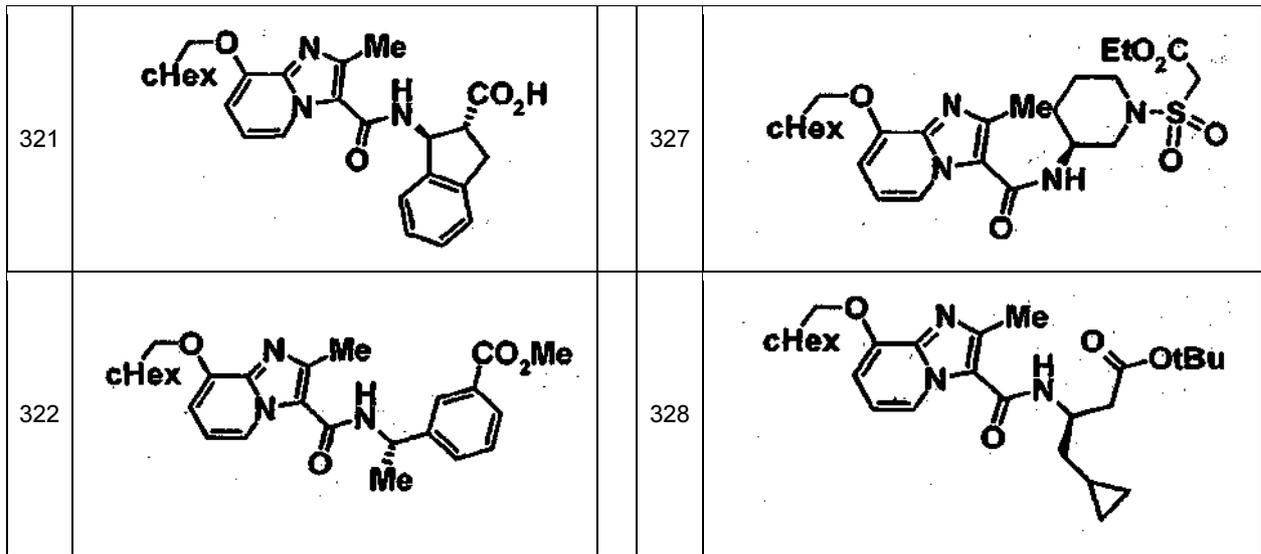
[Tabla 54]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
307		312	
308		313	
309		314	

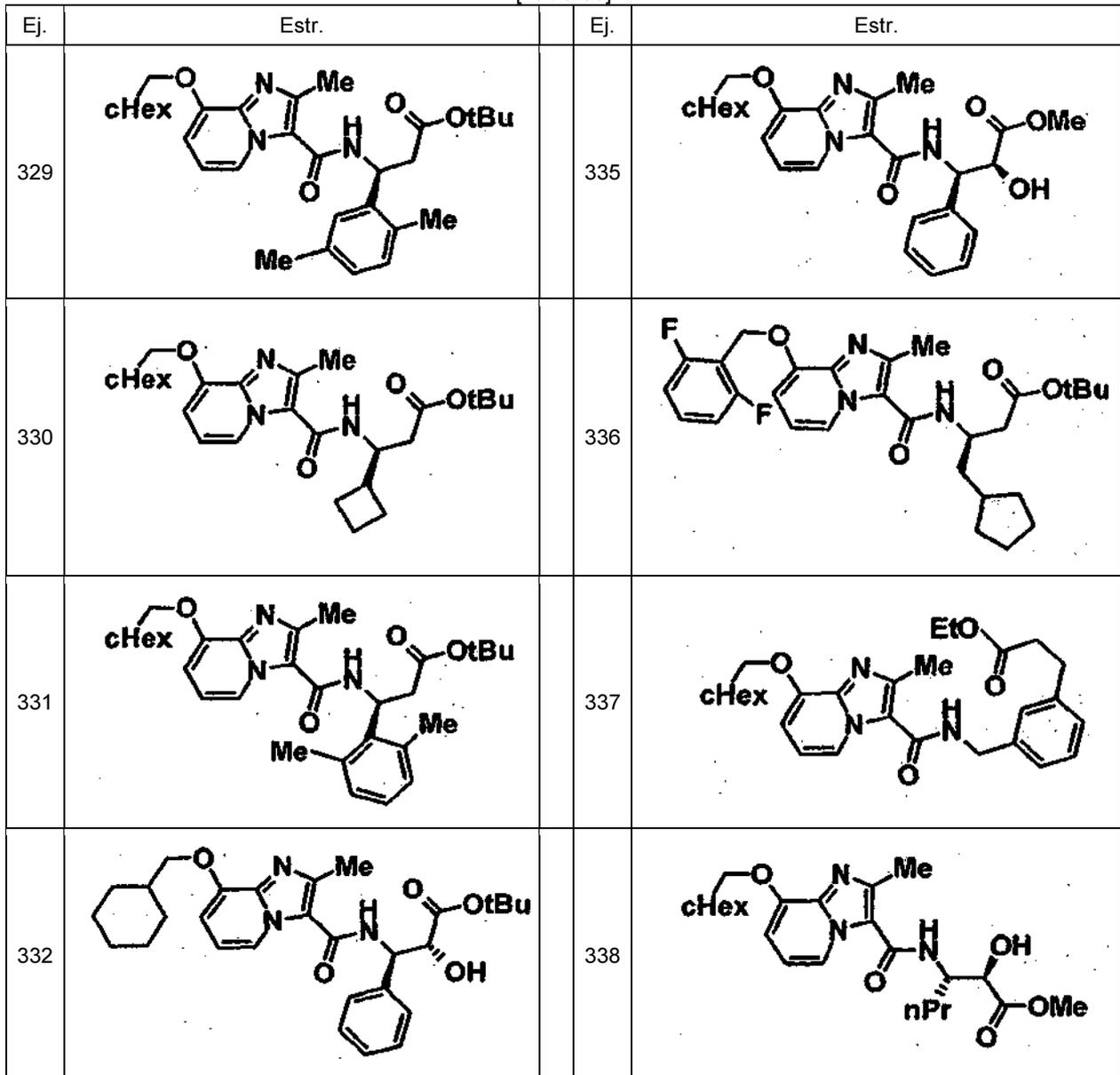
310		315	
311		316	

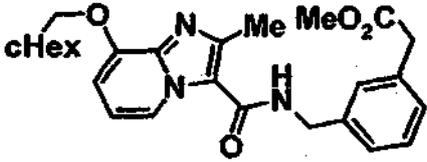
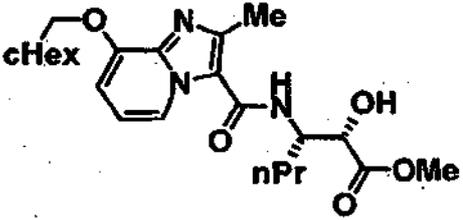
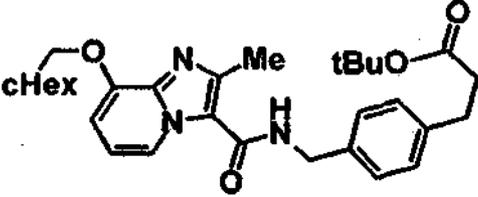
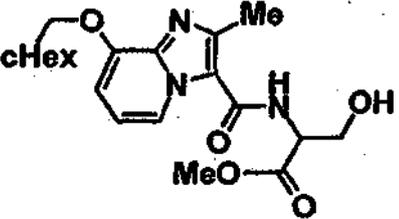
[Tabla 55]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
317		323	
318		324	
319		325	
320		326	

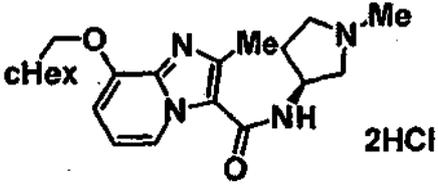
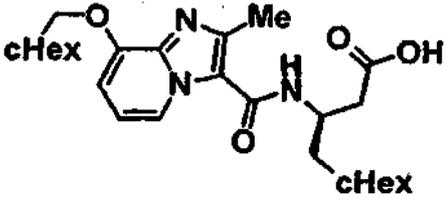
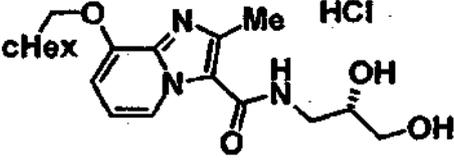
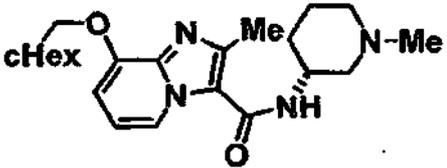
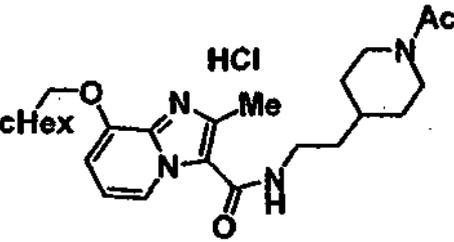
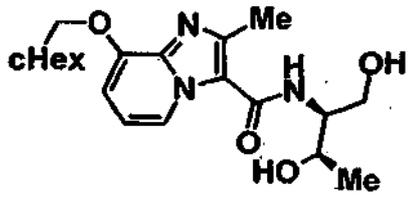
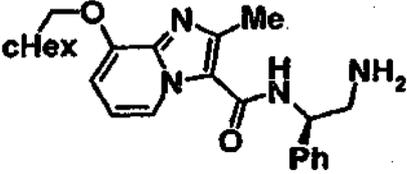
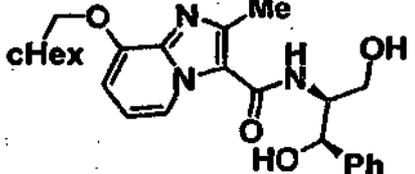


[Tabla 56]



333			339	
334			340	

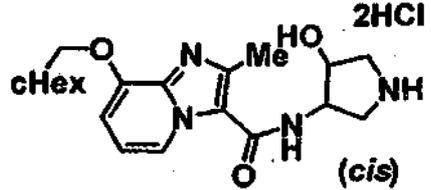
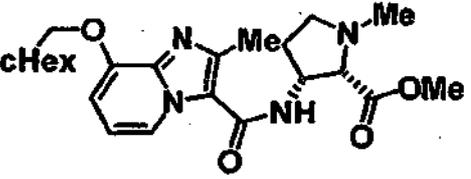
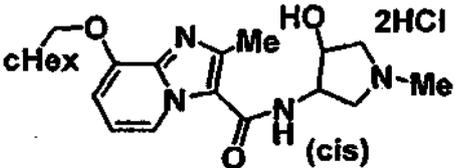
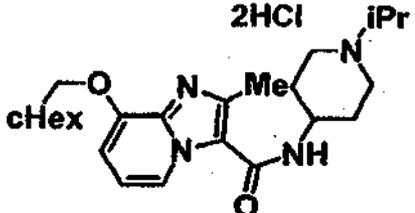
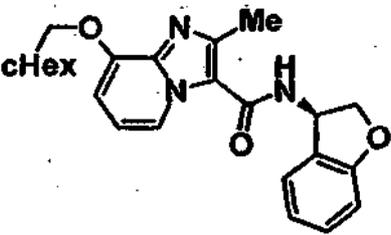
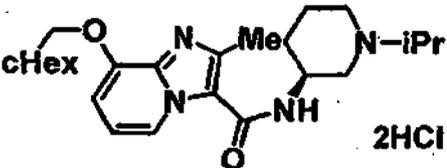
[Tabla 57]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.	
341			348	
342			349	
343			350	
344			351	

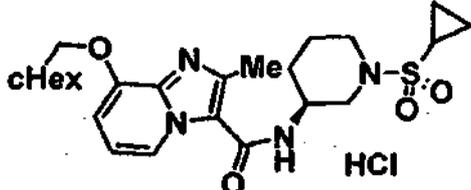
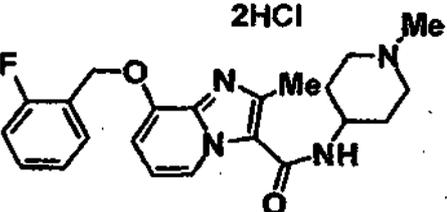
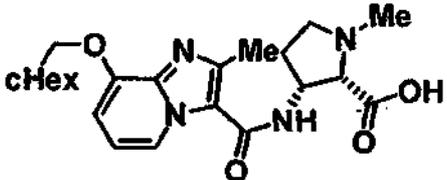
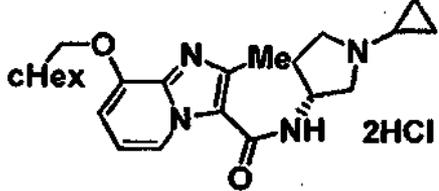
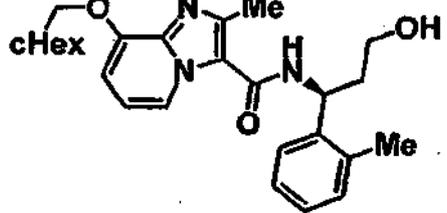
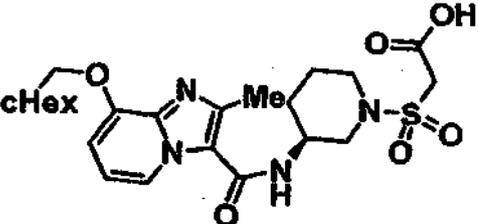
345			352	
346			353	
347			354	

[Tabla 58]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
355		361	
356		362	
357		363	

358			
359			
360			

[Tabla 59]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
367		373	
368		374	
369		375	

370		376	
371		377	
372		378	

[Tabla 60]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
379		386	
380		387	
381		388	

382		389	
383		390	
384		391	
385		392	

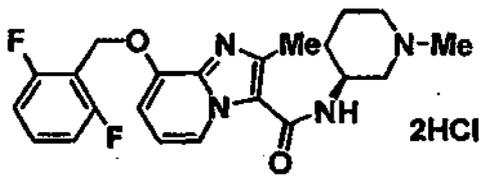
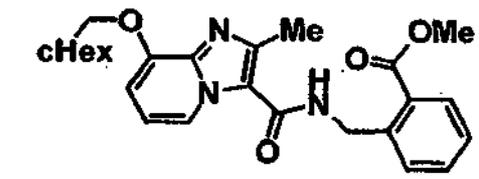
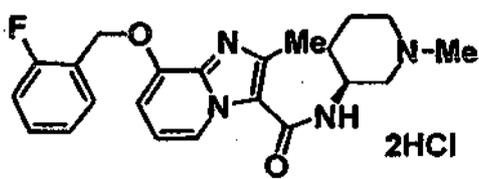
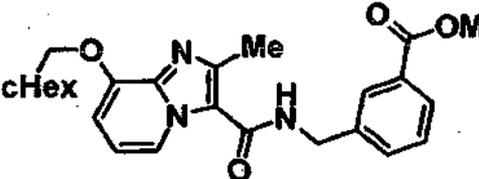
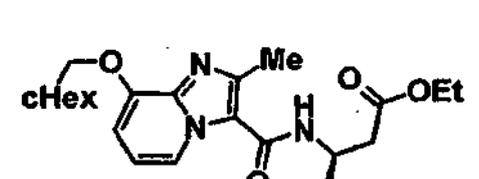
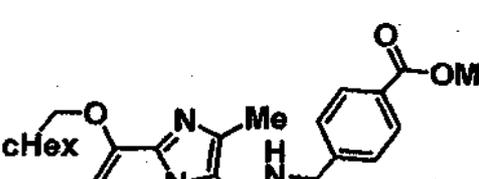
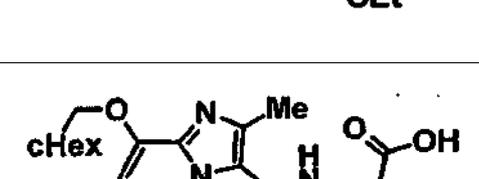
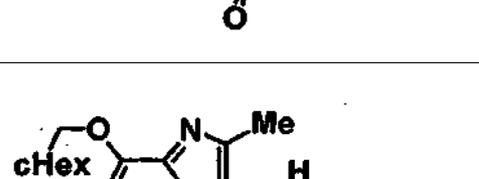
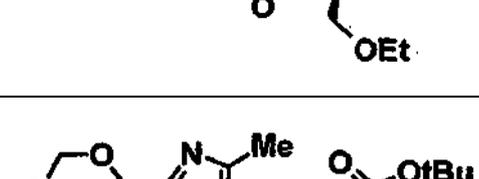
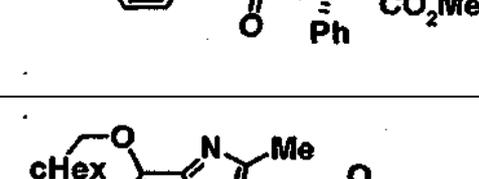
[Tabla 61]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
393		399	
394		400	

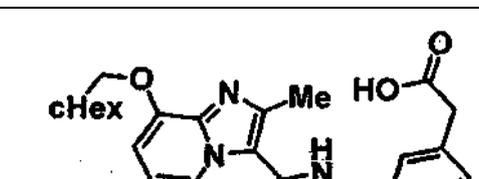
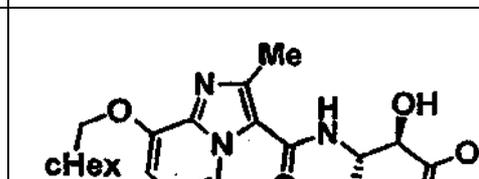
395		401	
396		402	
397		403	
398		404	

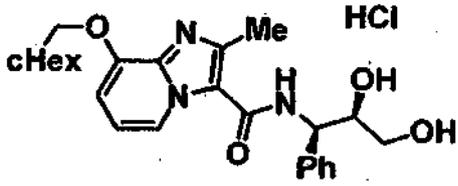
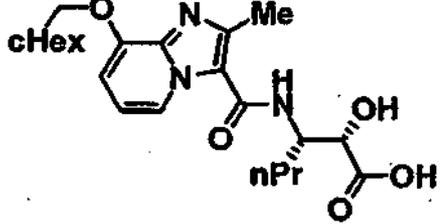
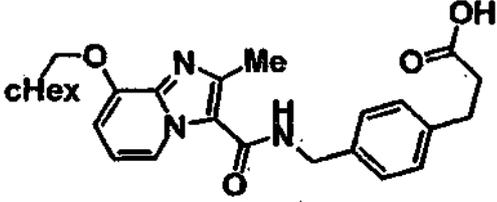
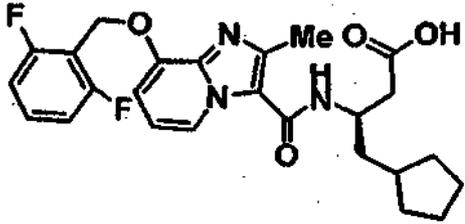
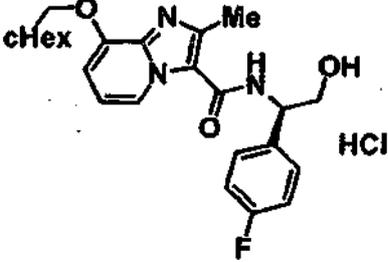
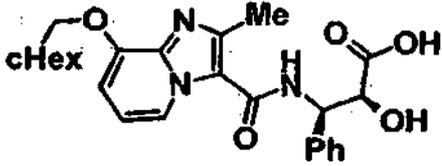
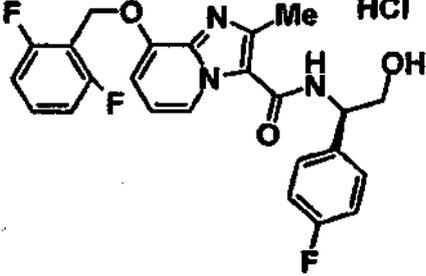
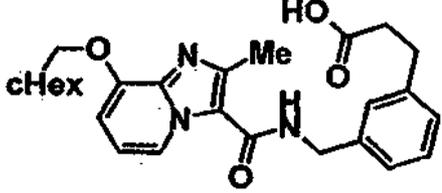
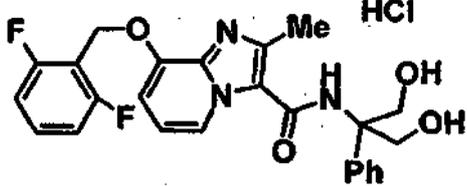
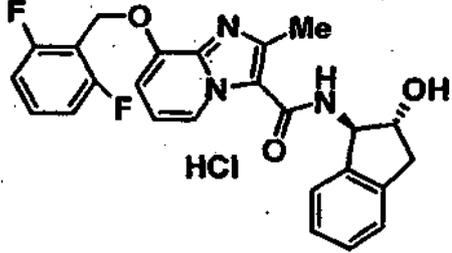
[Tabla 62]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
405		412	
406		413	

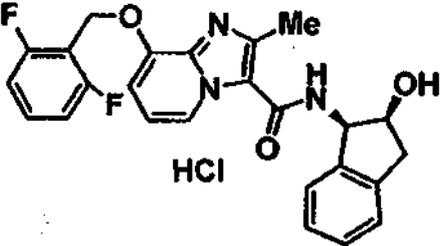
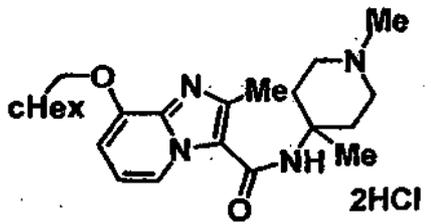
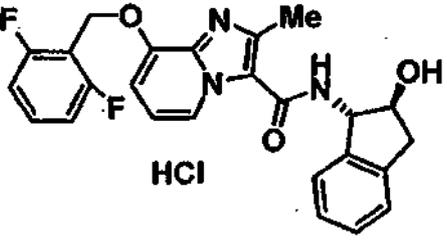
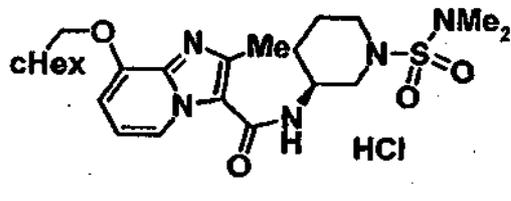
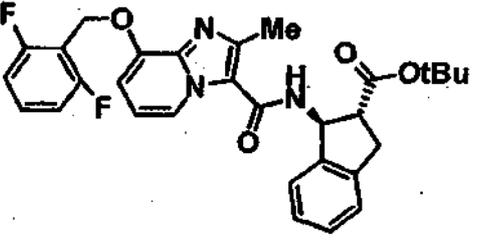
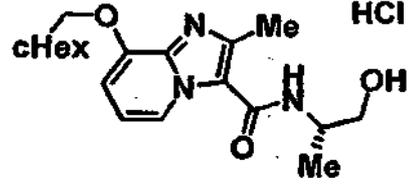
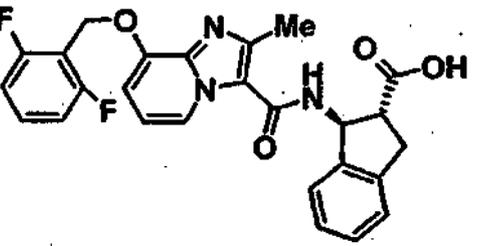
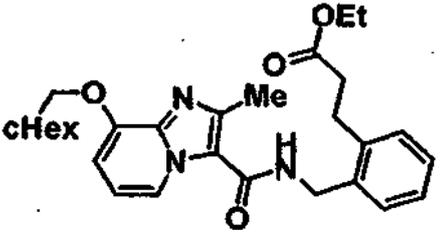
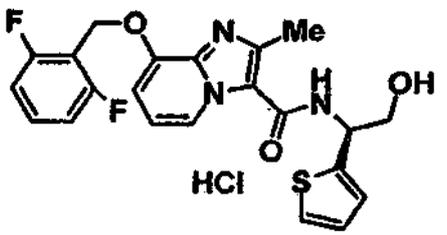
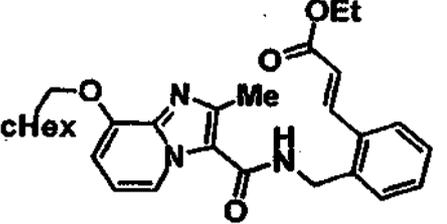
407		414	
408		415	
409		416	
410		417	
411		418	

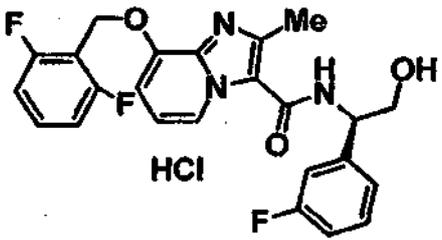
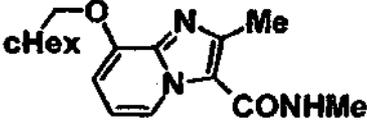
[Tabla 63]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
419		425	

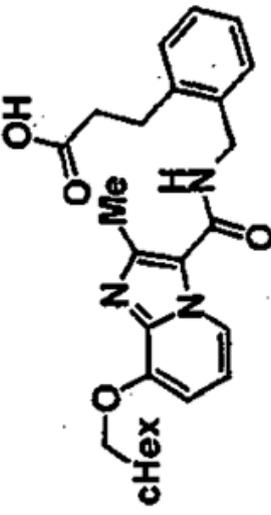
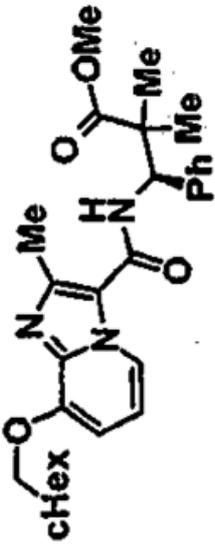
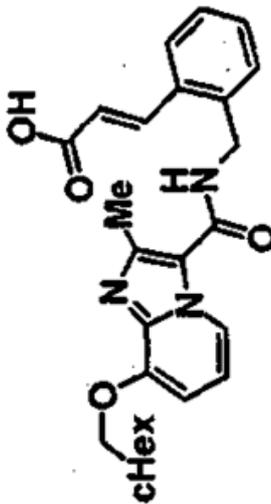
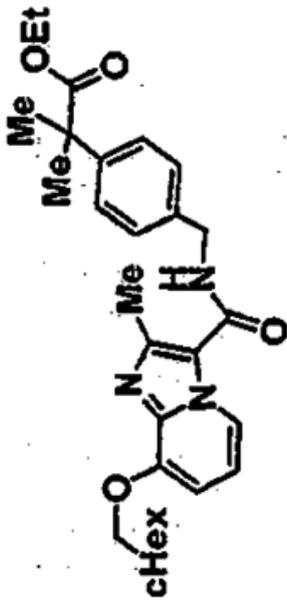
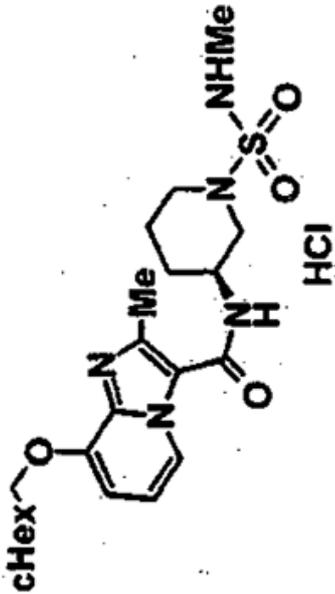
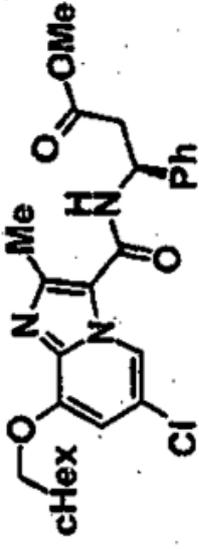
420			
421		427	
422		428	
423		429	
424		430	

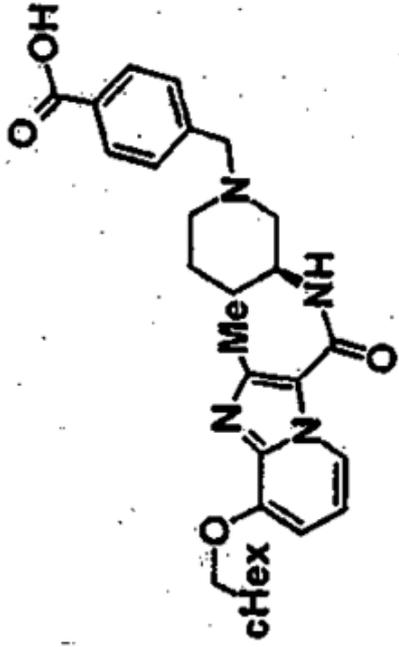
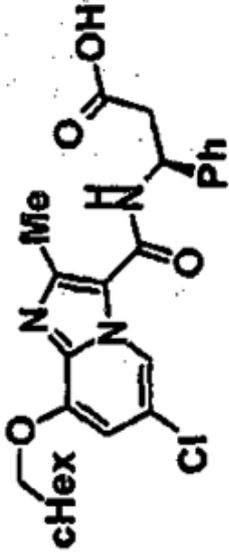
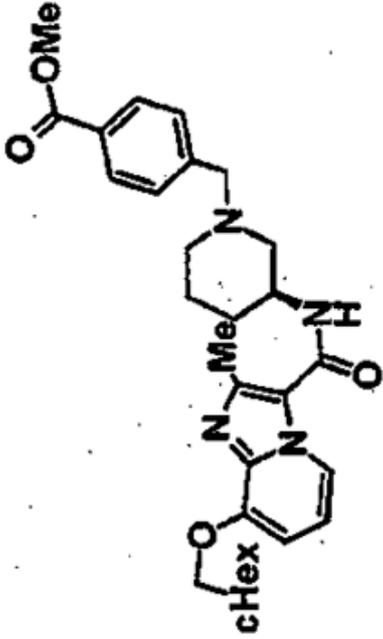
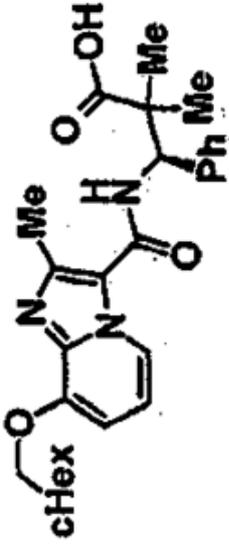
[Tabla 64]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
431		437	
432		438	
433		439	
434		440	
435		441	

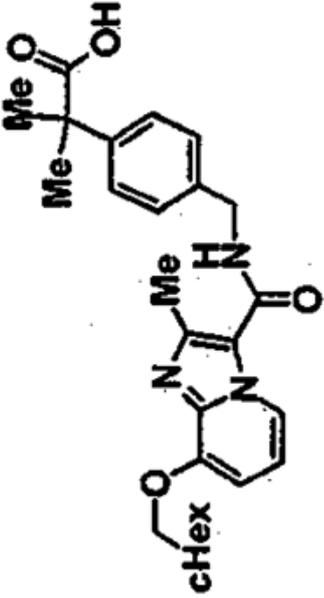
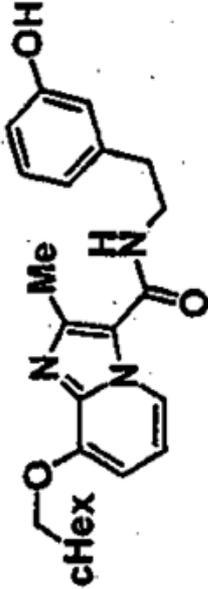
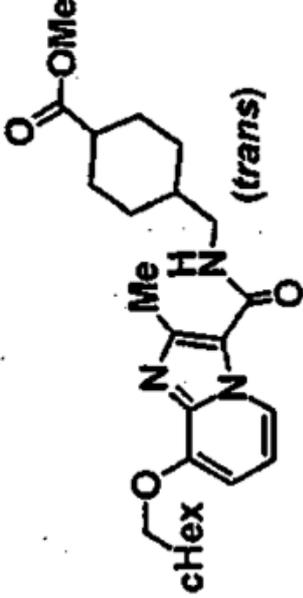
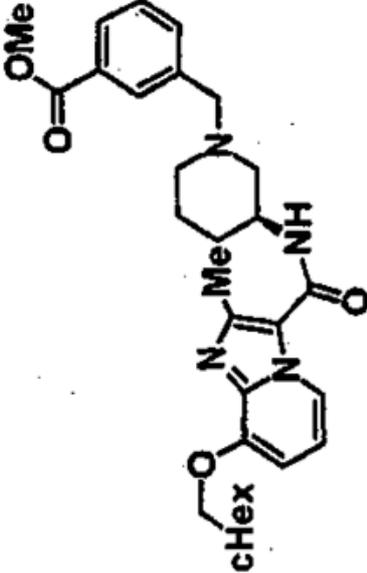
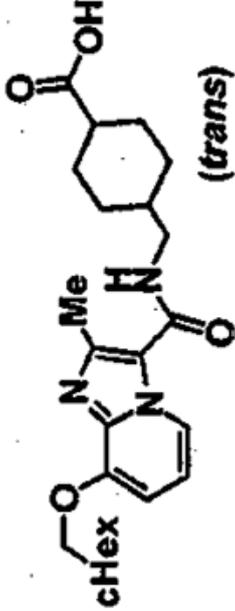
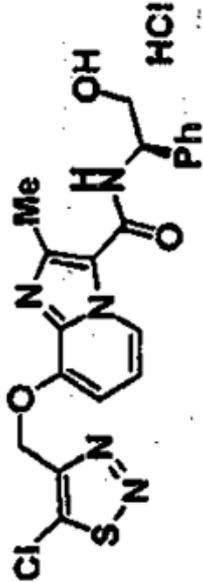
436	 <chem>CN1C(=N2C(=N1)C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)F)C4=CC=C(C=C4)F</chem> HCl
442	 <chem>CN1C(=N2C(=N1)C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4CCCCC4)C</chem>

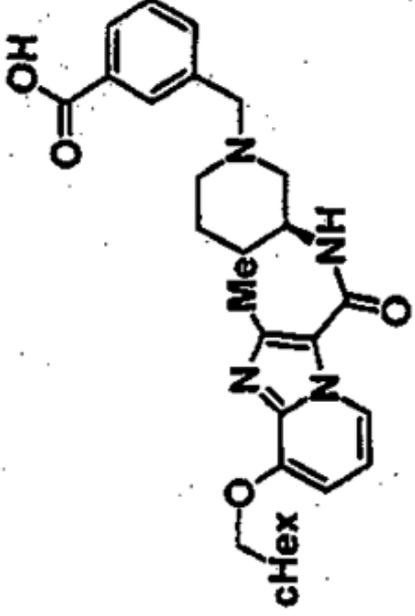
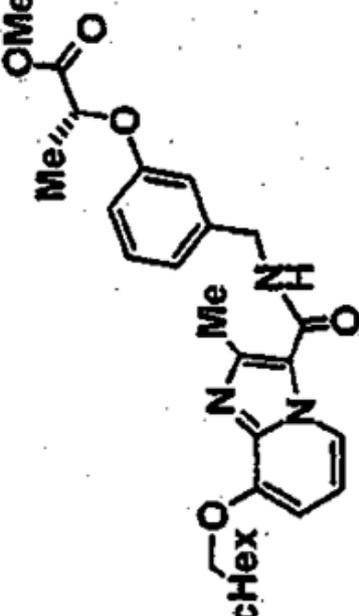
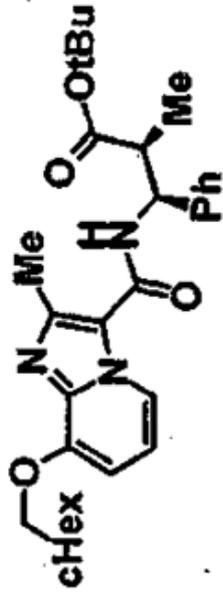
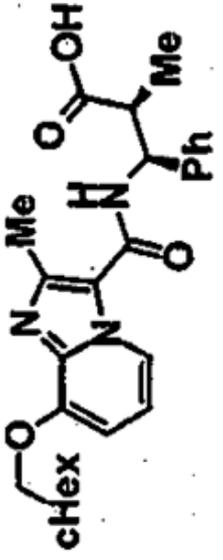
[Tabla 65]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
443		448	
444		449	
445		450	

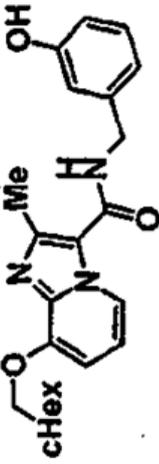
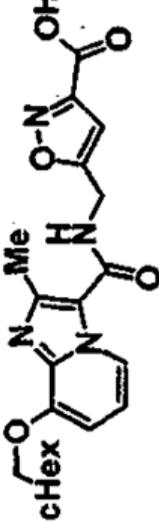
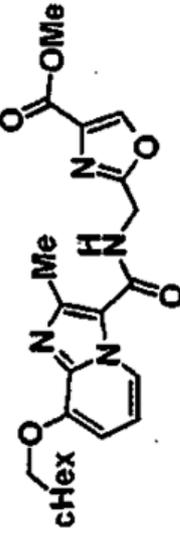
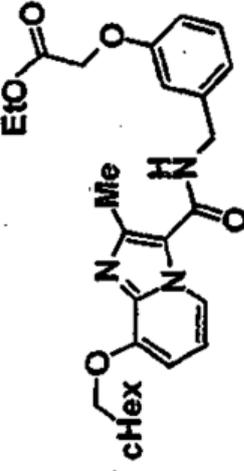
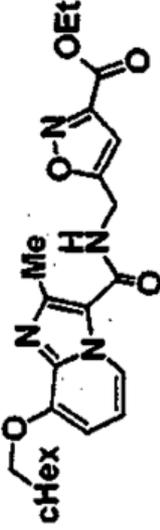
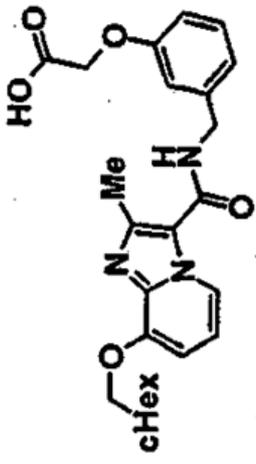
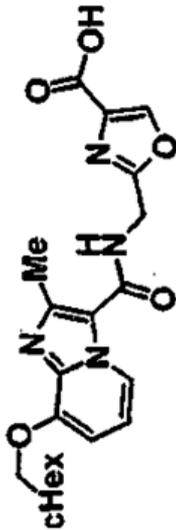
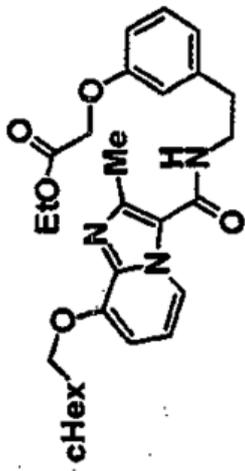
	
<p>451</p>	<p>452</p>
	
<p>446</p>	<p>447</p>

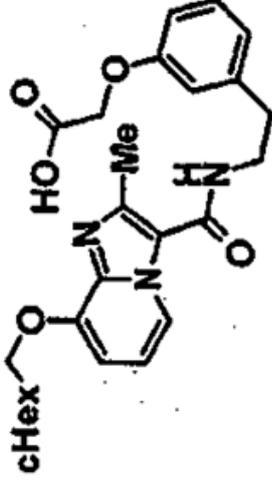
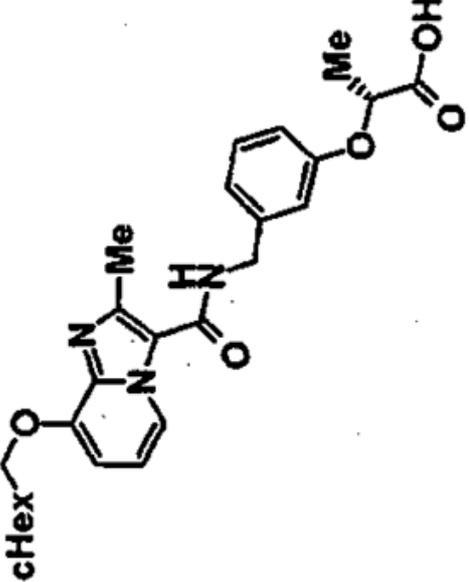
[Tabla 66]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
453		458	
454		459	
455		460	

	
<p>461</p>	<p>462</p>
	
<p>456</p>	<p>457</p>

[Tabla 67]

Ej.	Estr.		Ej.	Estr.
463			468	
464			469	
465			470	
466			471	

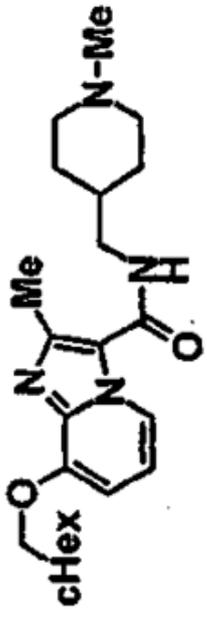
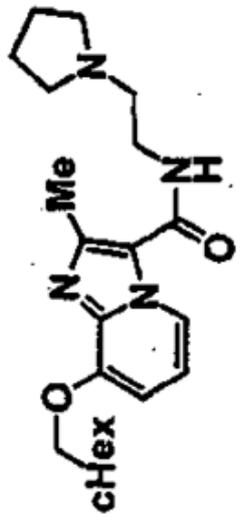
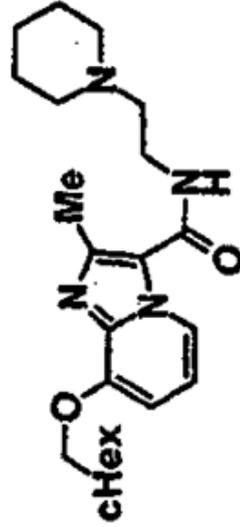
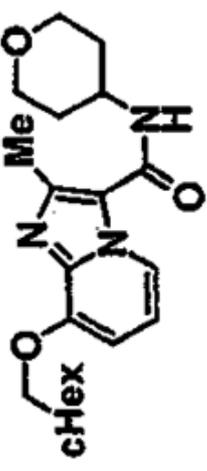
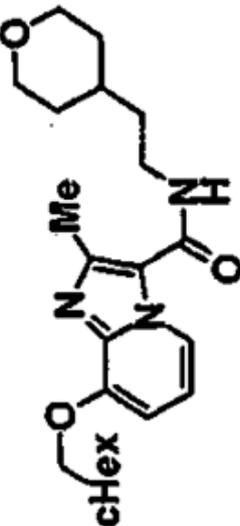
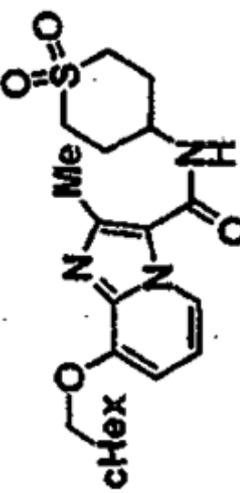
 <p>Chemical structure of compound 472: A pyridine ring substituted with a cHex group at the 4-position and a 2-methylimidazole ring at the 2-position. The imidazole ring is further substituted with a methyl group at the 2-position and a piperidine ring at the 4-position. The piperidine ring is substituted with a benzene ring at the 2-position and a carboxylic acid group at the 4-position.</p>	<p>472</p>
 <p>Chemical structure of compound 467: A pyridine ring substituted with a cHex group at the 4-position and a 2-methylimidazole ring at the 2-position. The imidazole ring is further substituted with a methyl group at the 2-position and a benzyl group at the 4-position. The benzyl group is substituted with a p-phenylene ring, which is further substituted with a (S)-1-hydroxypropanoate group.</p>	<p>467</p>

[Tabla 68]

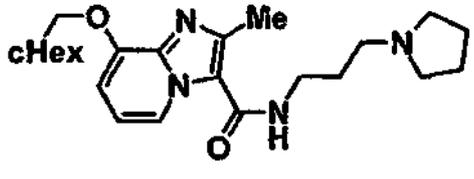
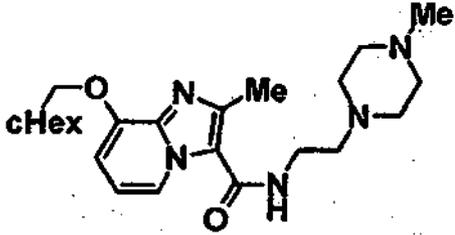
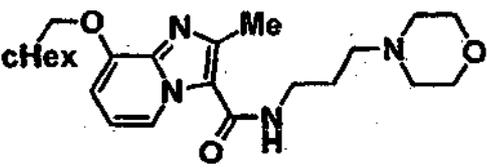
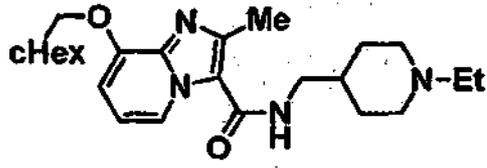
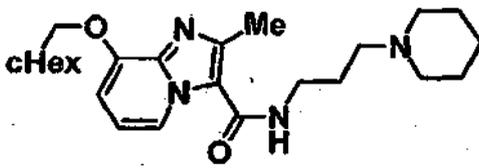
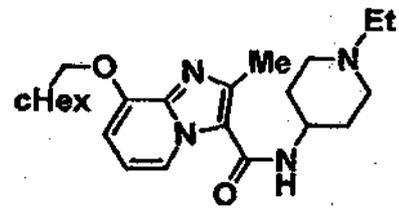
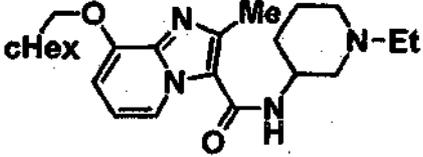
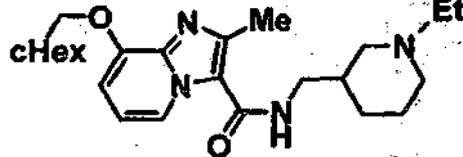
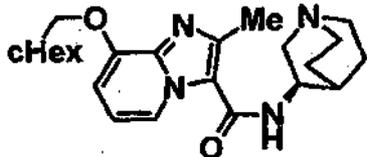
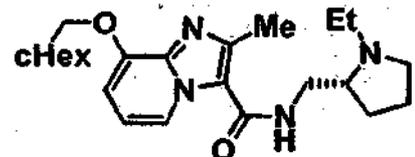
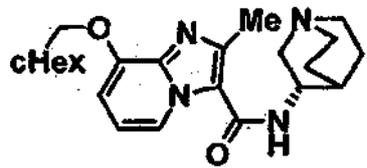
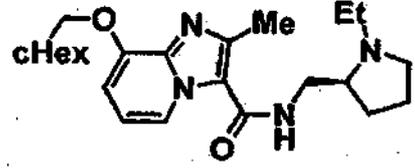
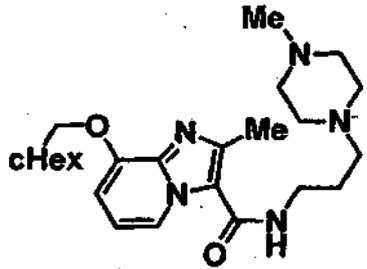
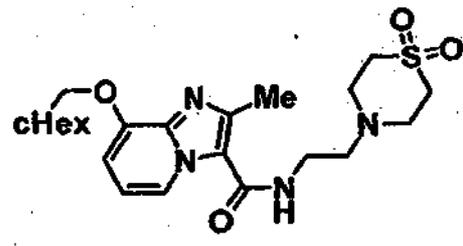
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
473		481	
474		482	
475		483	
476		484	
477		485	
478		486	
479		487	
480		488	

[Tabla 69]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
489		497	
490		498	
491		499	
492		500	
493		501	

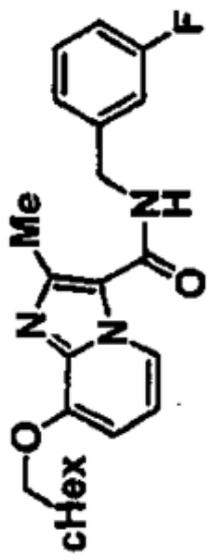
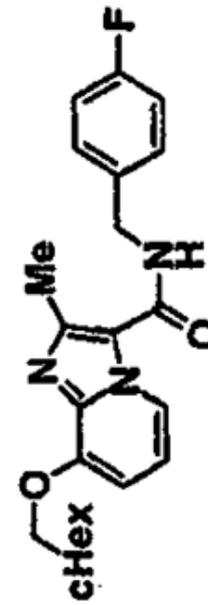
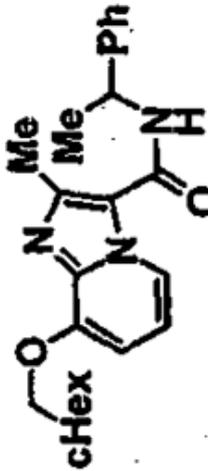
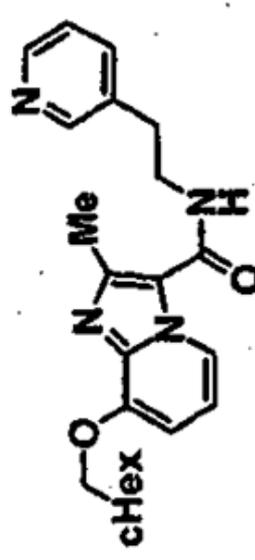
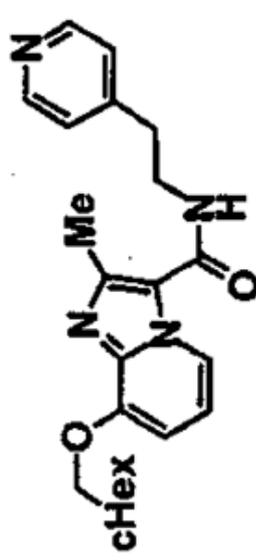
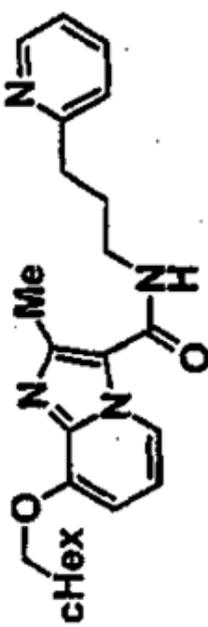
		
502	503	504
		
494	495	496

[Tabla 70]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
505		512	
506		513	
507		514	
508		515	
509		516	
510		517	
511		518	

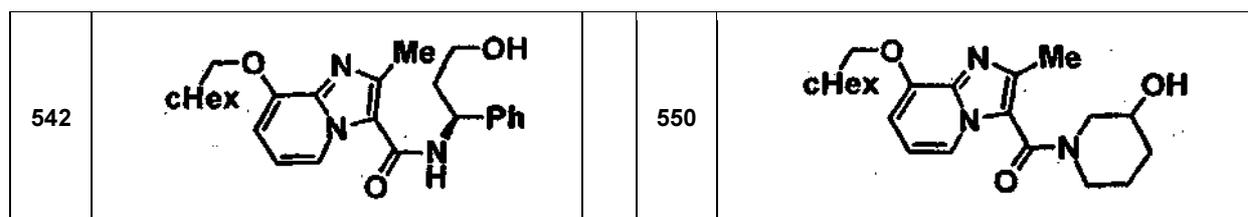
[Tabla 71]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
519		527	
520		528	
521		529	
522		530	
523		531	

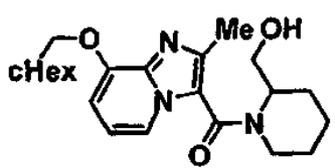
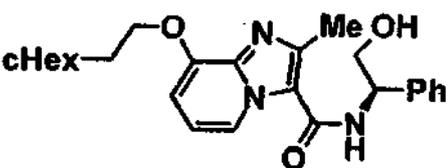
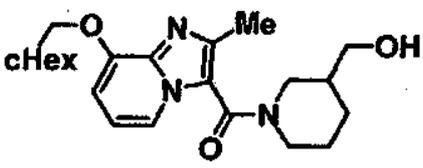
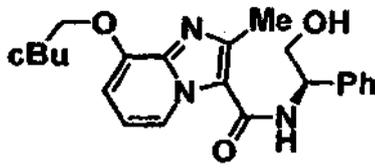
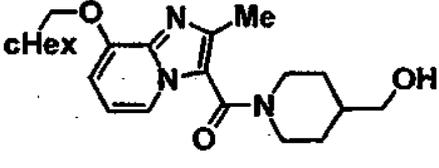
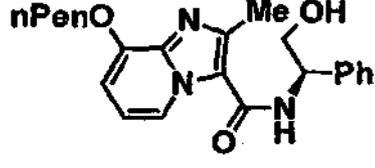
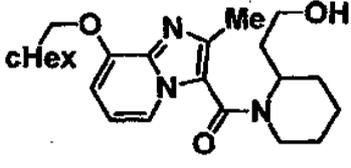
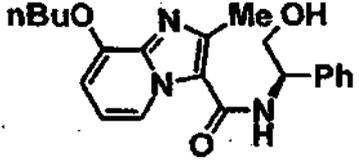
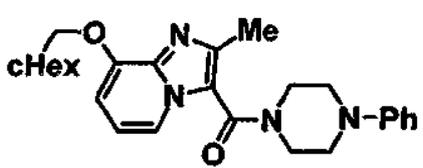
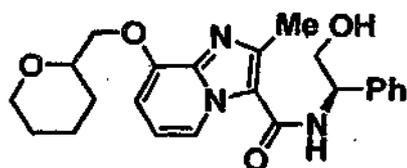
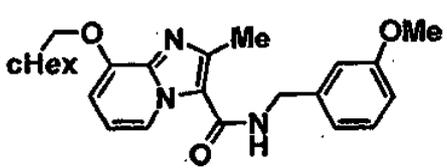
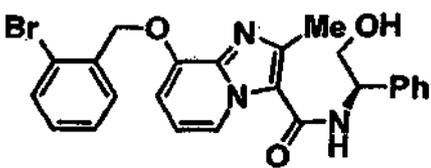
		
<p>532</p>	<p>533</p>	<p>534</p>
		
<p>524</p>	<p>525</p>	<p>526</p>

[Tabla 72]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
535		543	
536		544	
537		545	
538		546	
539		547	
540		548	
541		549	



[Tabla 73]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
551		559	
552		560	
553		561	
554		562	
555		563	
556		564	

557		565	
558		566	

[Tabla 74]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
567		575	
568		576	
569		577	
570		578	
571		579	

572		580	
573		581	
574		582	

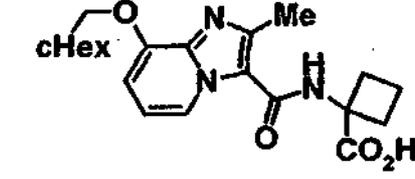
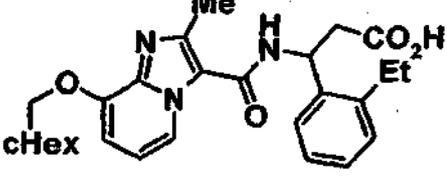
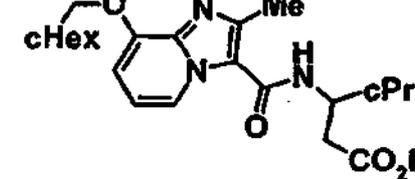
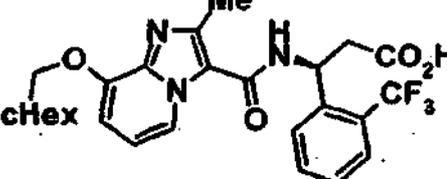
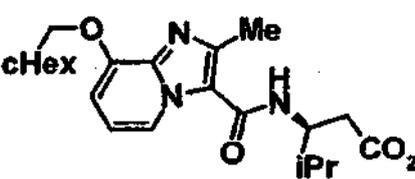
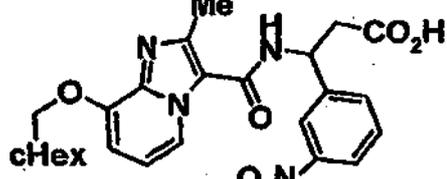
[Tabla 75]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
583		590	
584		591	
585		592	
586		593	

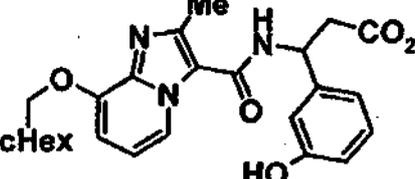
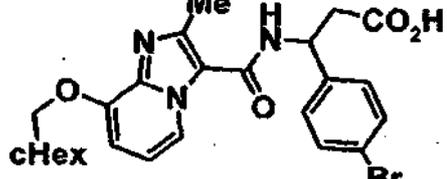
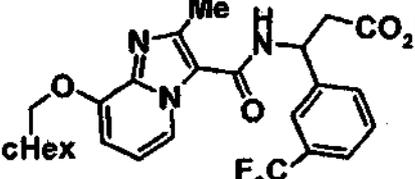
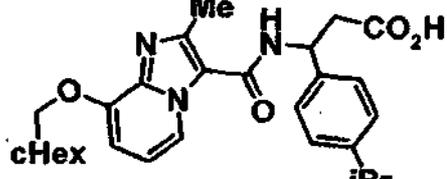
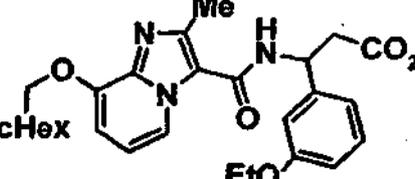
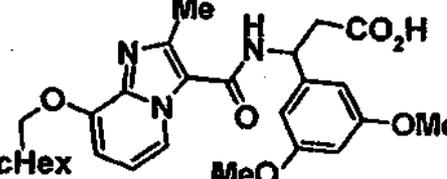
587		594	
588		595	
589		596	

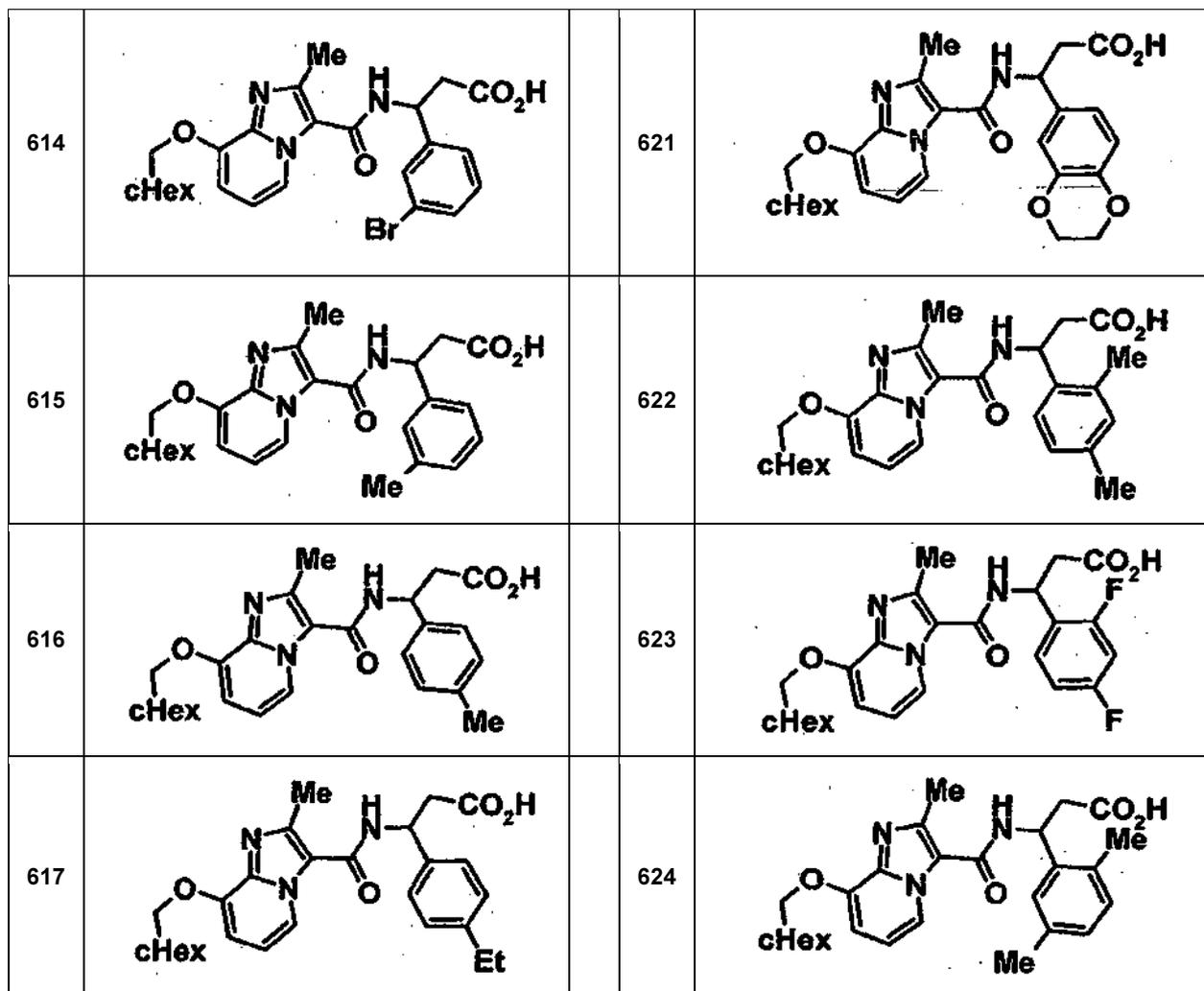
[Tabla 76]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
597		604	
598		605	
599		606	
600		607	

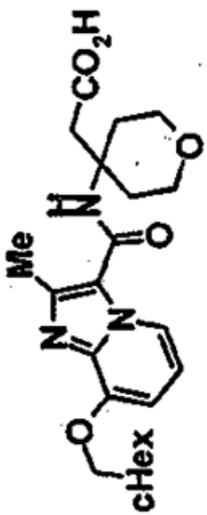
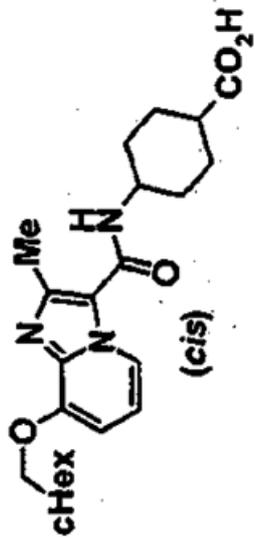
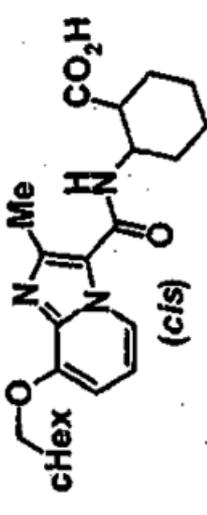
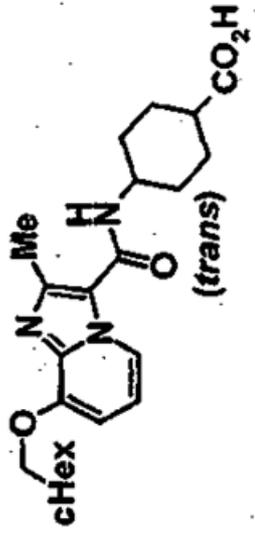
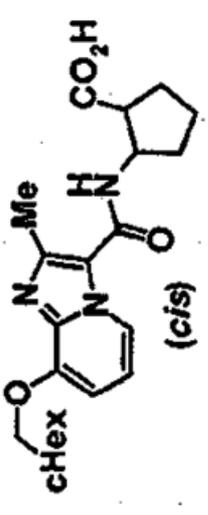
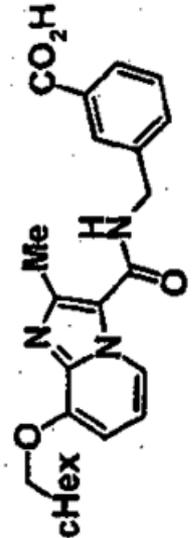
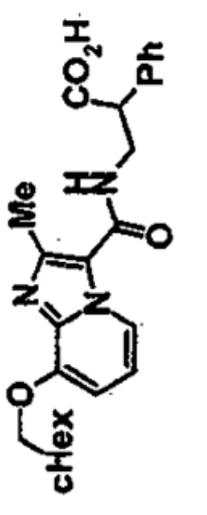
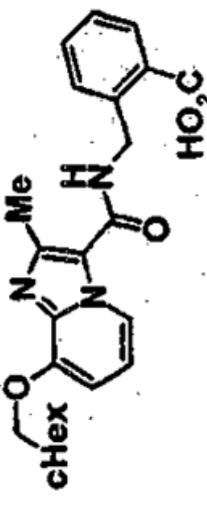
601			608	
602			609	
603			610	

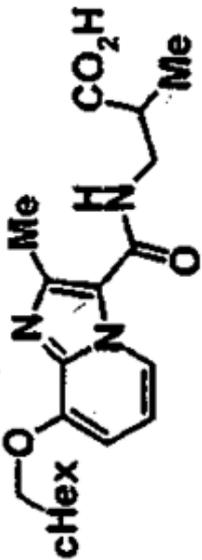
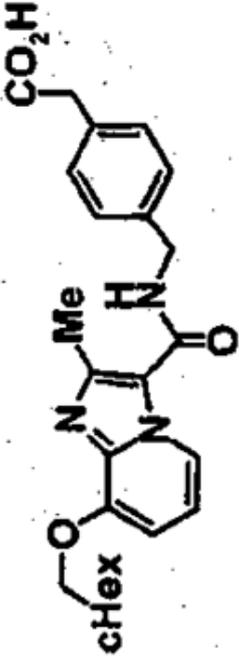
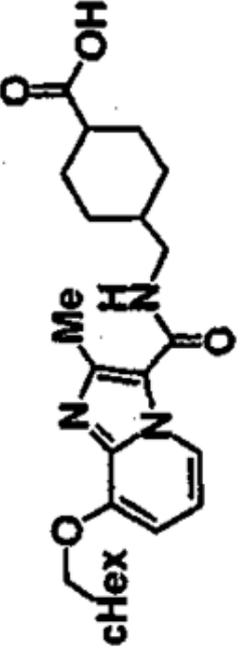
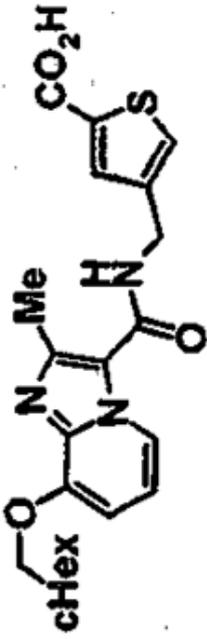
[Tabla 77]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
611		618	
612		619	
613		620	

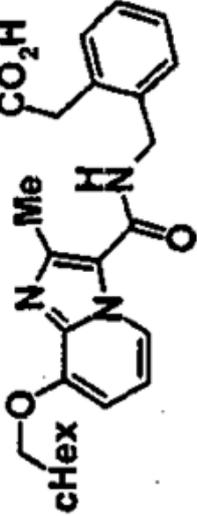
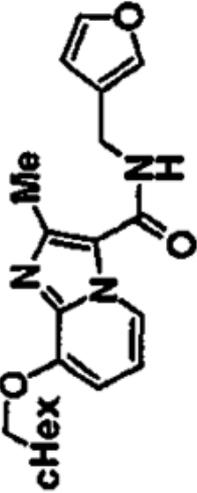
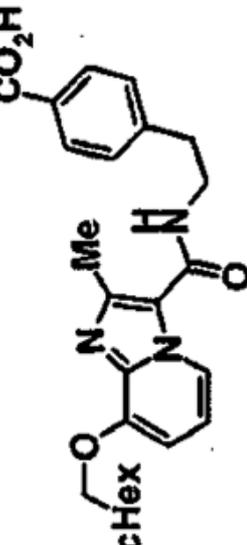
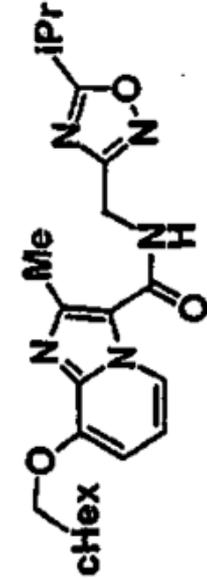
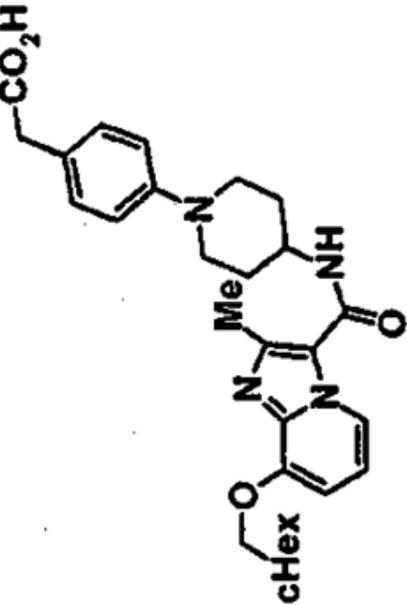
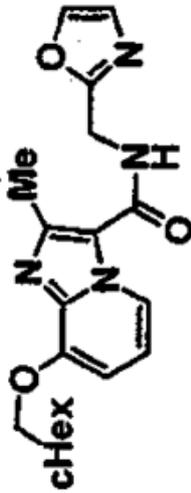


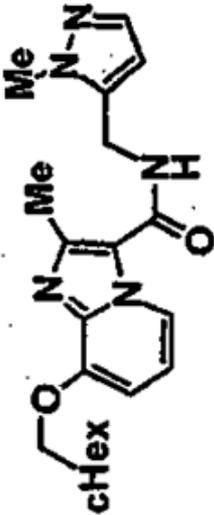
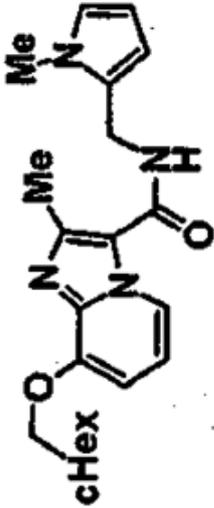
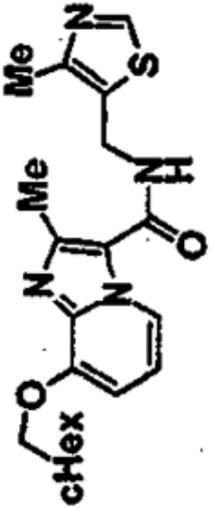
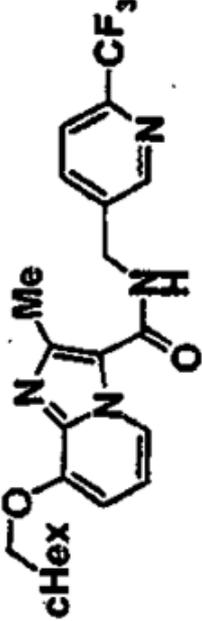
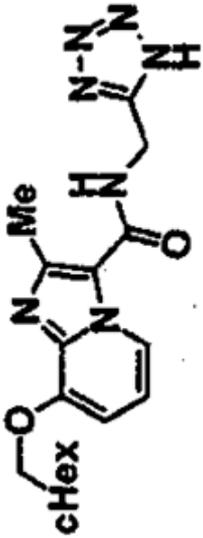
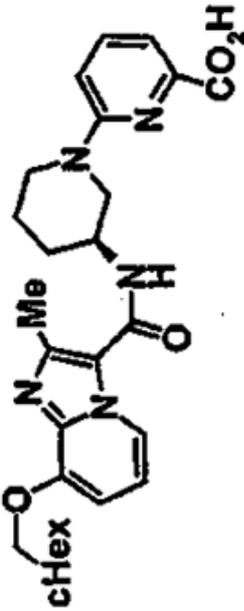
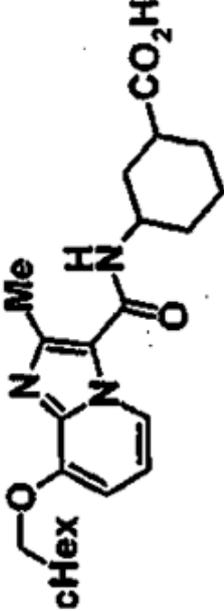
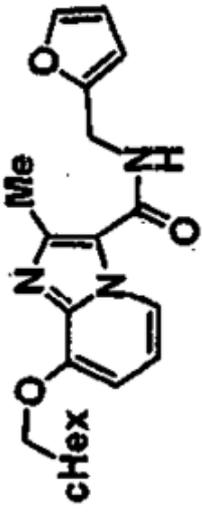
[Tabla 78]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
625		631	
626		632	
627		633	
628		634	

629		635	
630		636	

[Tabla 79]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
637		644	
638		645	
639		646	

			
647	648	649	650
			
640	641	642	643

[Tabla 80]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
651		655	
652		656	
653		657	
654		658	

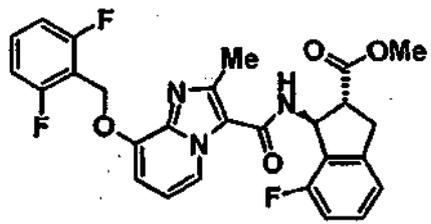
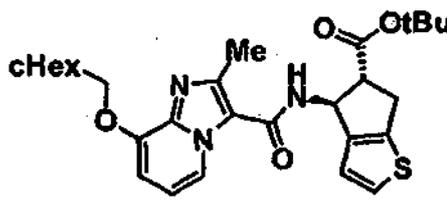
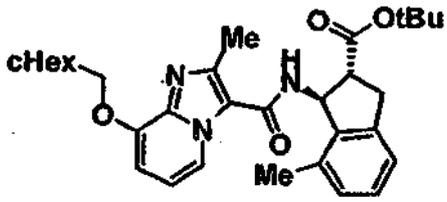
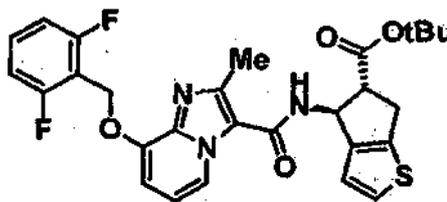
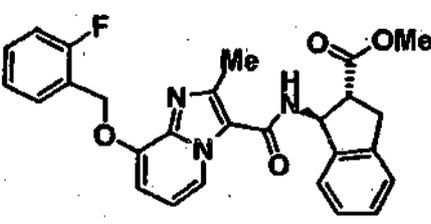
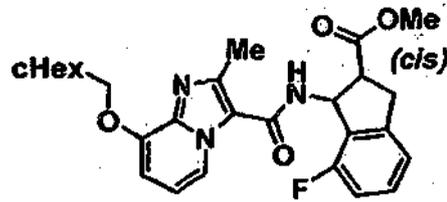
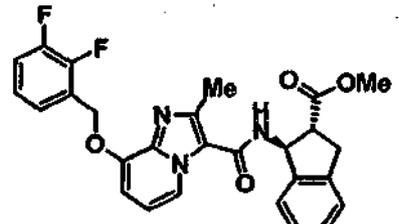
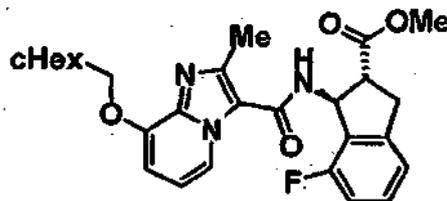
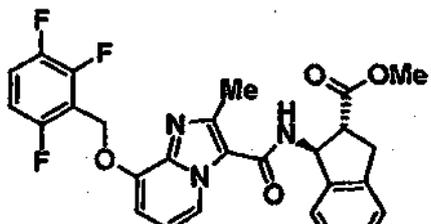
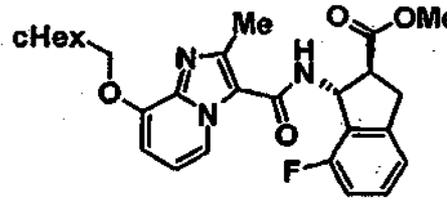
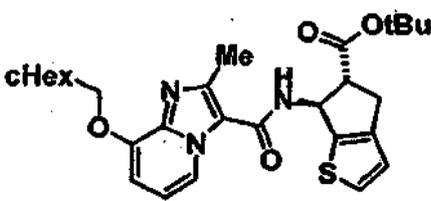
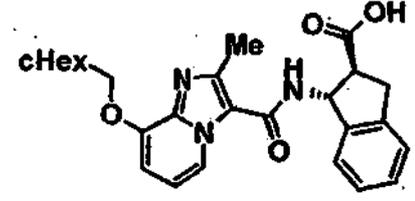
[Tabla 81]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
659		666	
660		667	

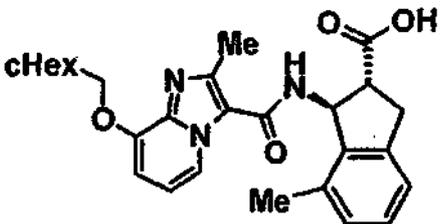
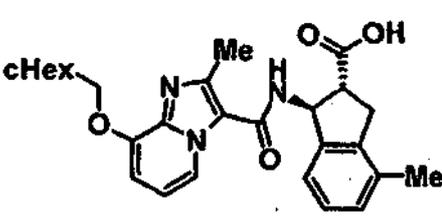
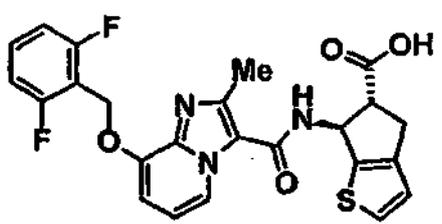
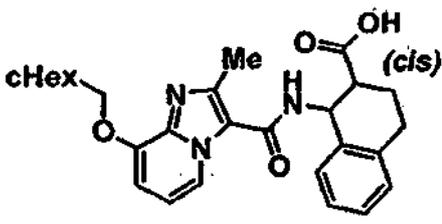
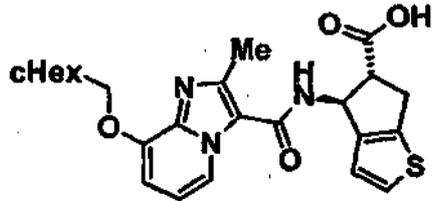
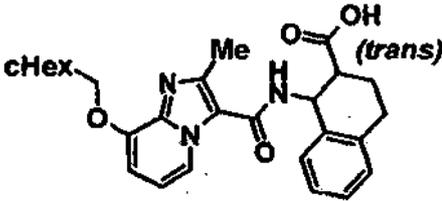
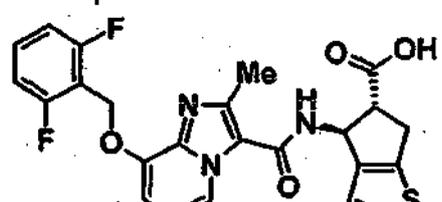
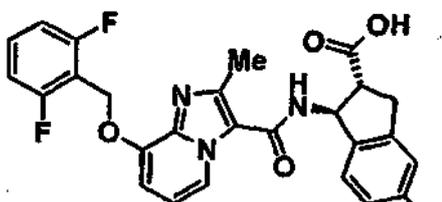
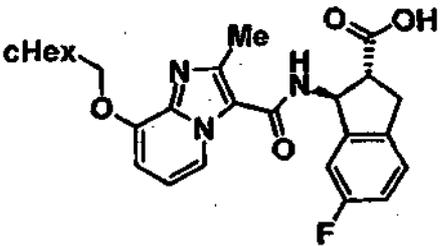
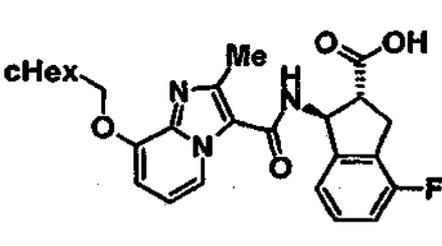
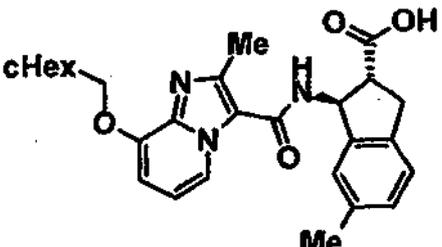
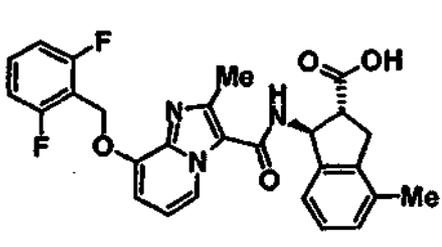
661		668	
662		669	
663		670	
664		671	
665		672	

[Tabla 82]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
673		680	

674			681	
675			682	
676			683	
677			684	
678			685	
679			686	

[Tabla 83]

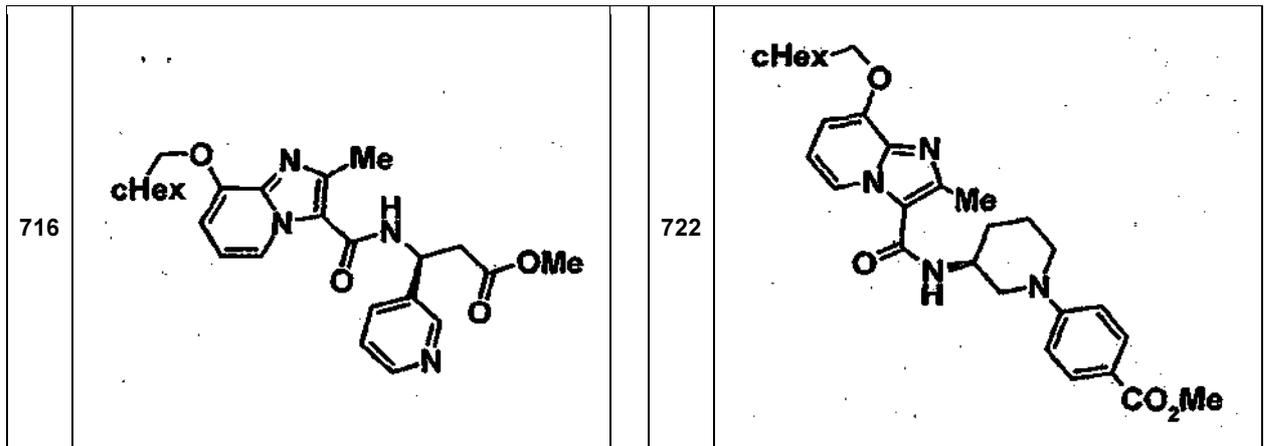
Ej.	Estr.		Ej.	Estr.
687			693	
688			694	
689			695	
690			696	
691			697	
692			698	

[Tabla 84]

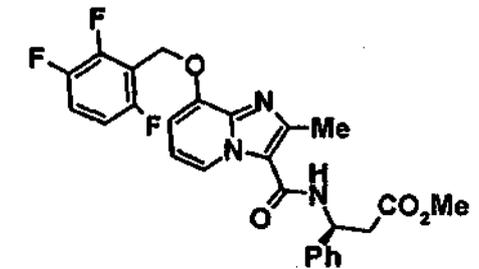
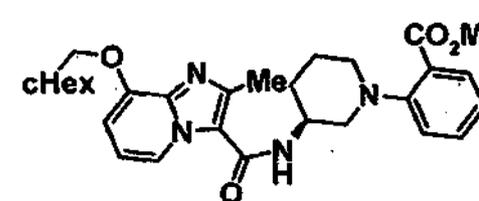
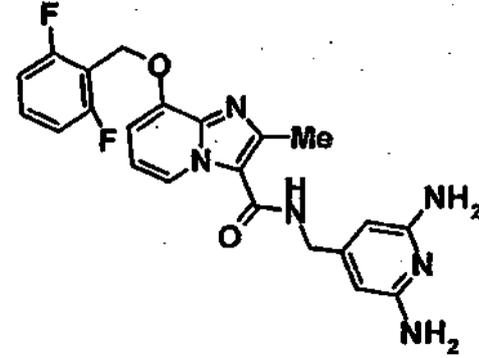
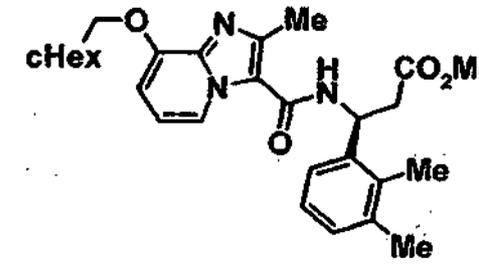
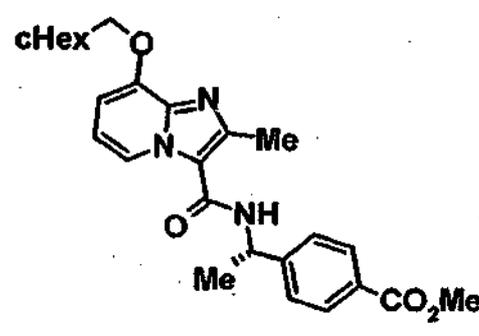
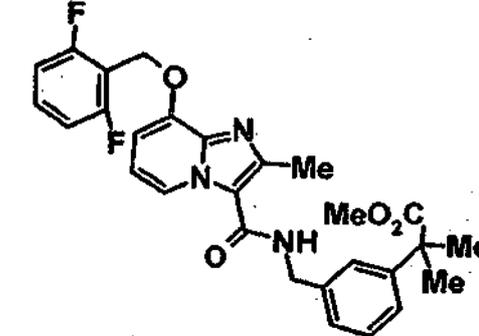
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
699		705	
700		706	
701		707	
702		708	
703		709	
704		710	

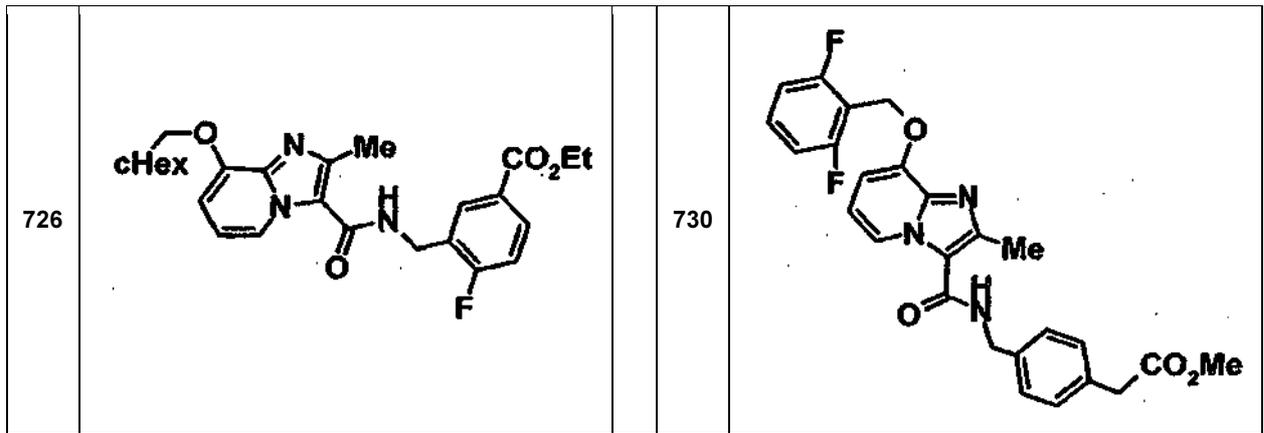
[Tabla 85]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
711		717	
712		718	
713		719	
714		720	
715		721	

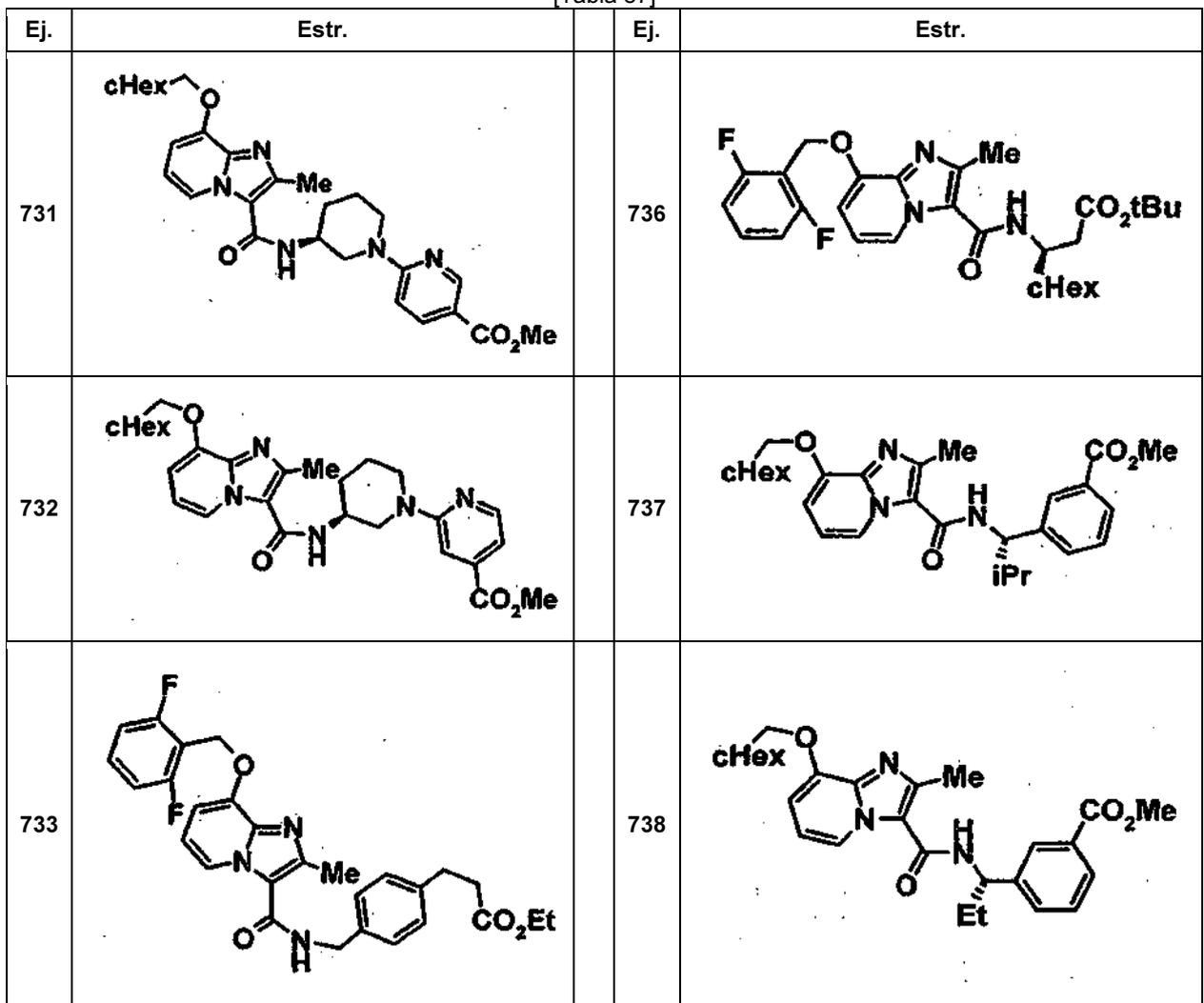


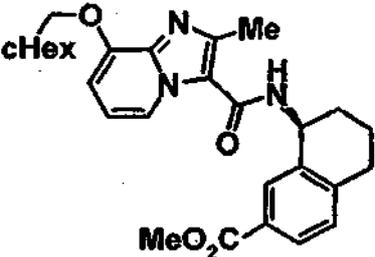
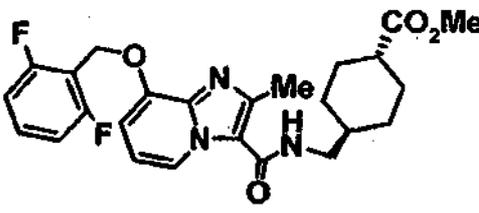
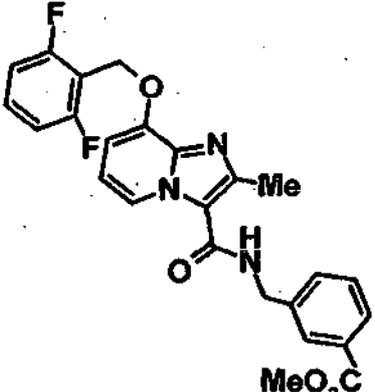
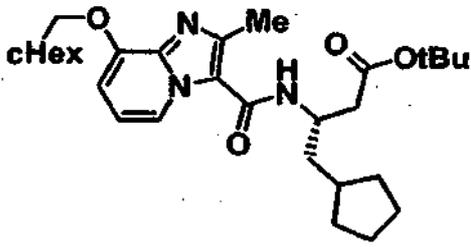
[Tabla 86]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
723		727	
724		728	
725		729	

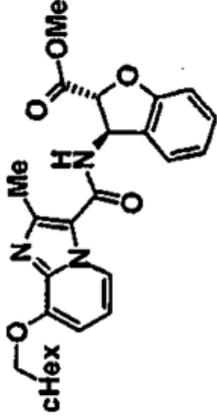
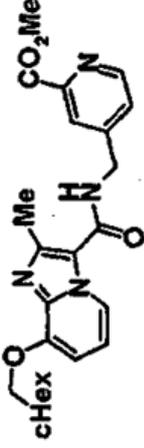
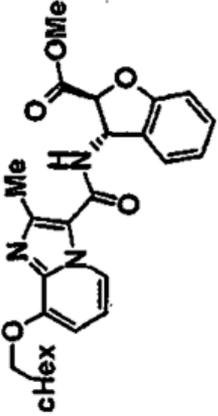
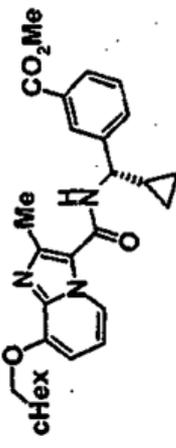
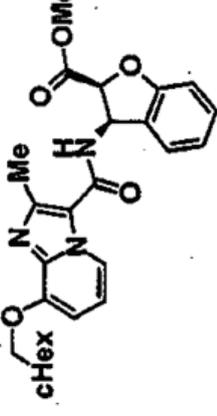
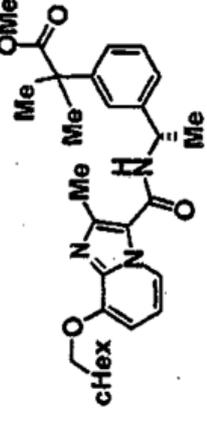
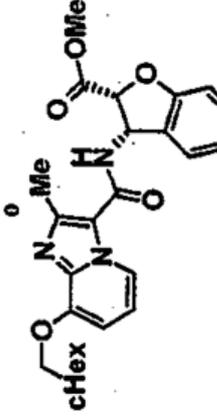
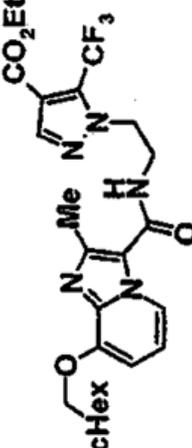


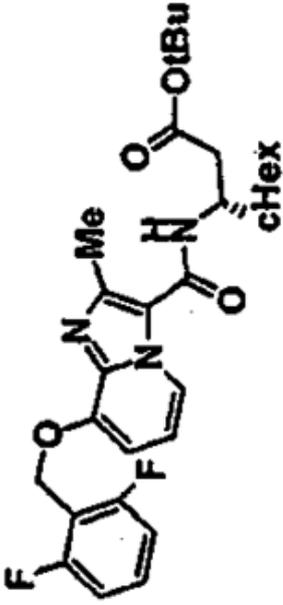
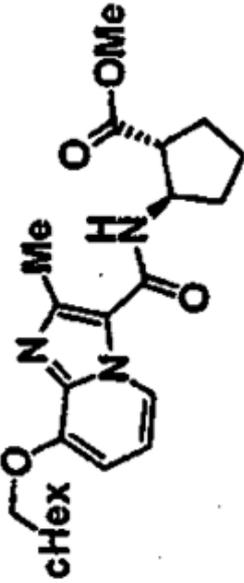
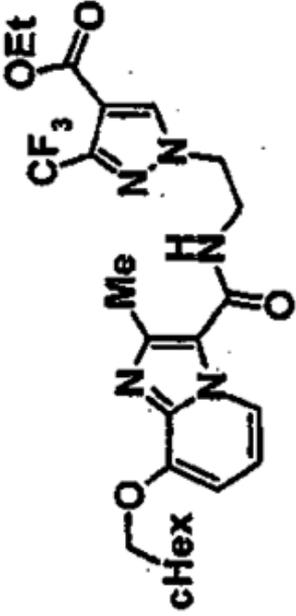
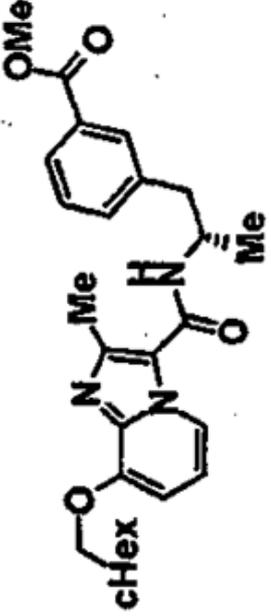
[Tabla 87]



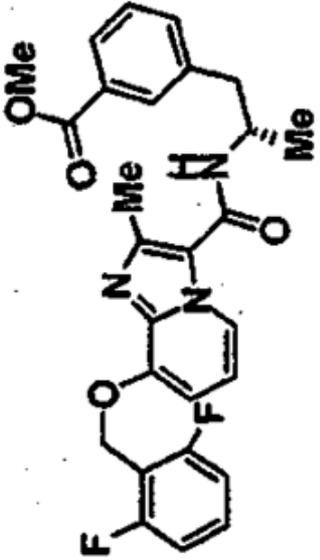
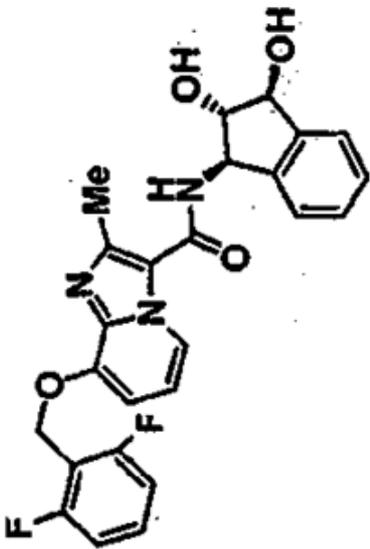
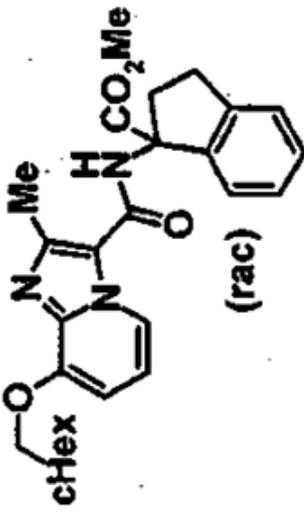
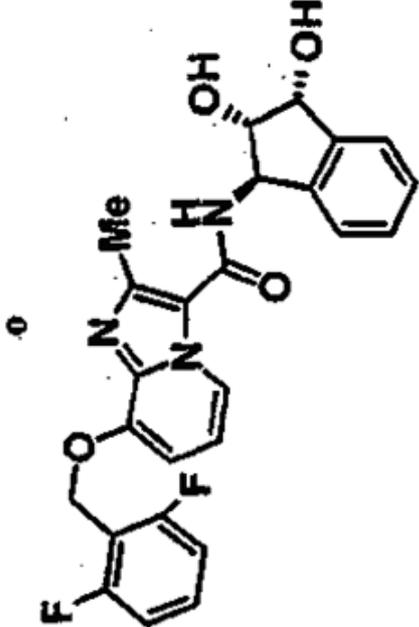
734	 <chem>Cc1nc2cc(OCC)ccc2n1C(=O)N[C@@H]1CCCCC1C(=O)c2ccc(OC)cc2</chem>		739	 <chem>Cc1nc2cc(Oc3cc(F)cc(F)c3)cc2n1C(=O)N[C@@H]1CCCCC1C(=O)OC</chem>
735	 <chem>Cc1nc2cc(Oc3cc(F)cc(F)c3)cc2n1C(=O)NCCc4ccc(OC)cc4</chem>		740	 <chem>Cc1nc2cc(OCC)ccc2n1C(=O)N[C@H](C)C(=O)OC(C)C</chem>

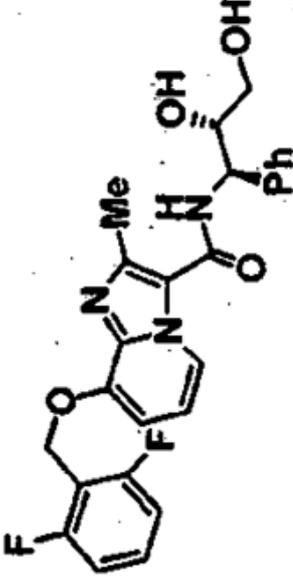
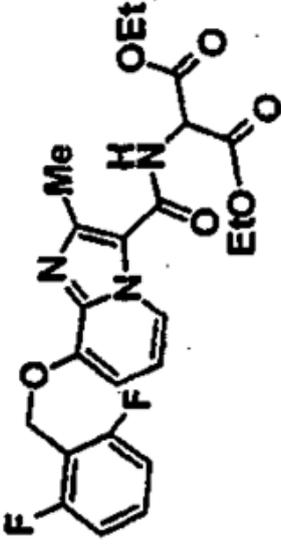
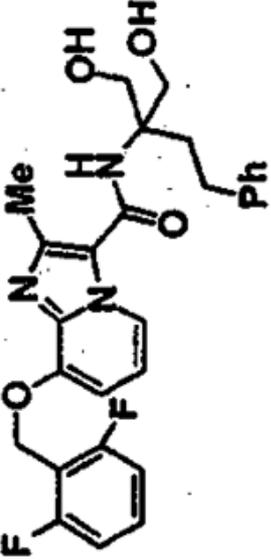
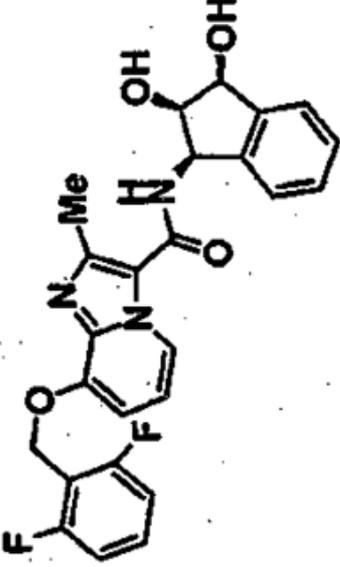
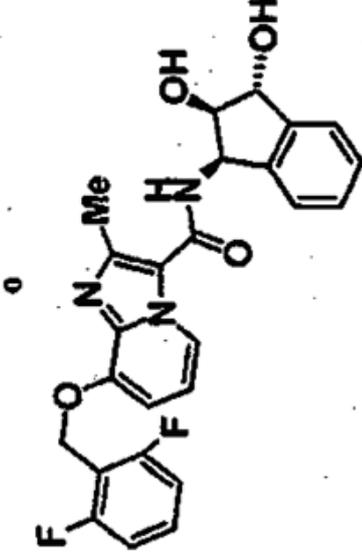
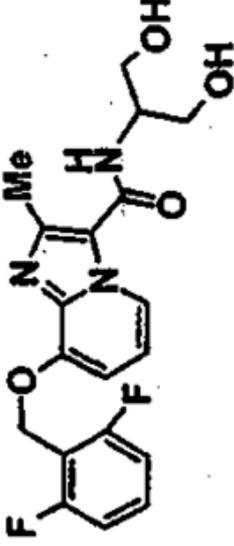
[Tabla 88]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
741		747	
742		748	
743		749	
744		750	

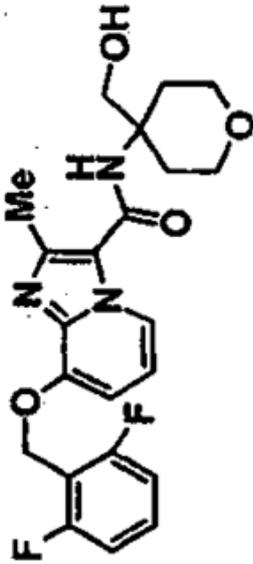
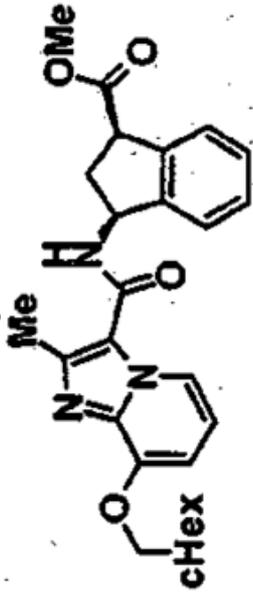
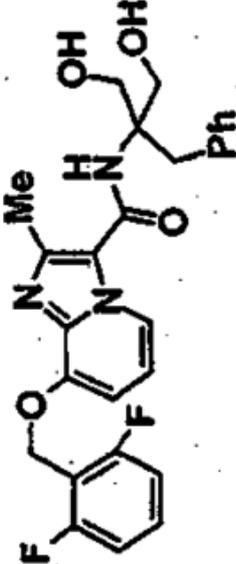
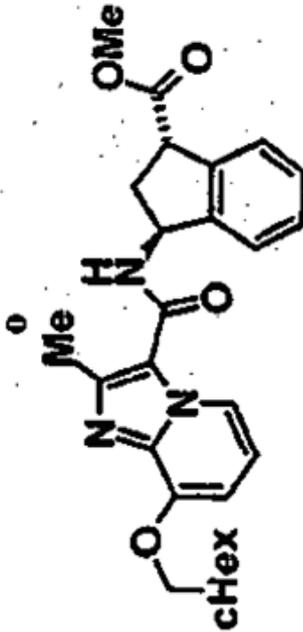
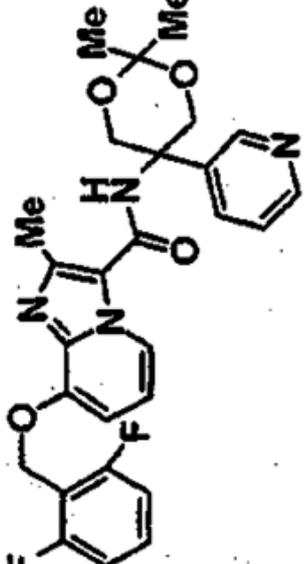
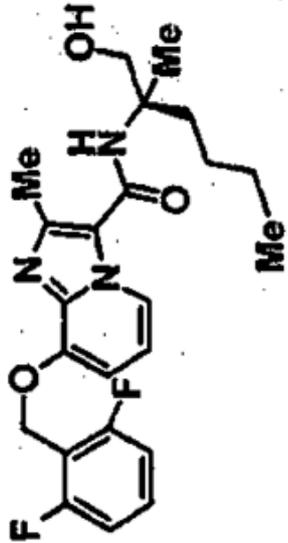
745	
746	
751	
752	

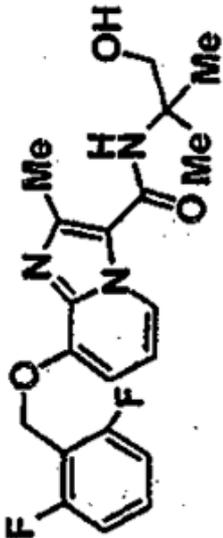
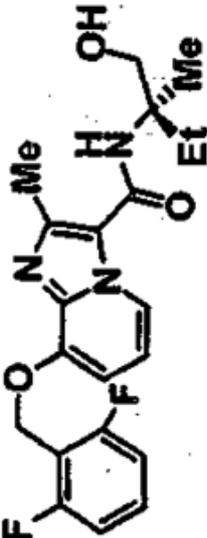
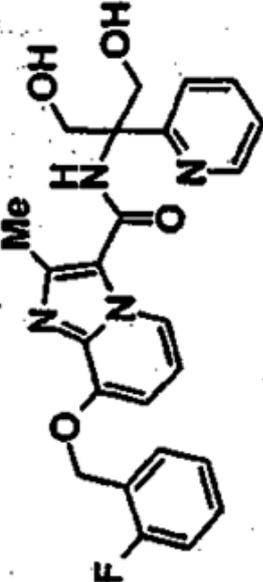
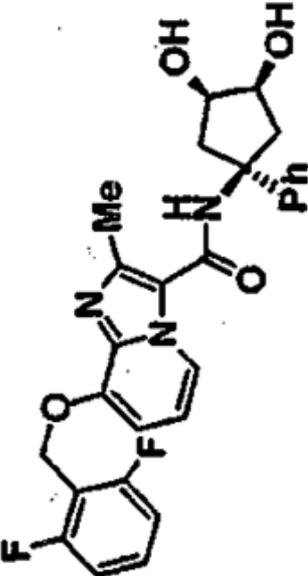
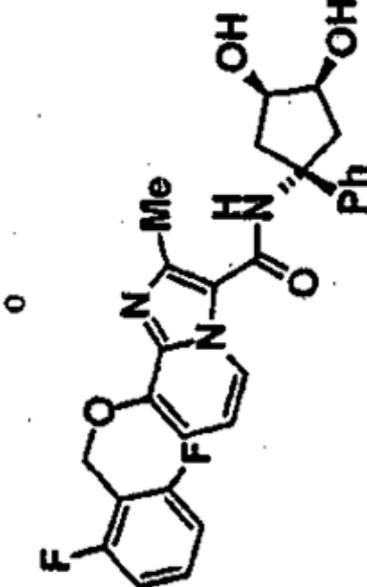
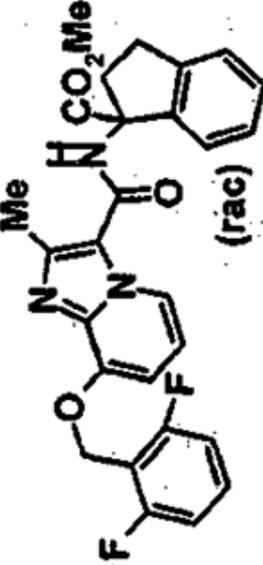
[Tabla 89]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
753		758	
754		759	

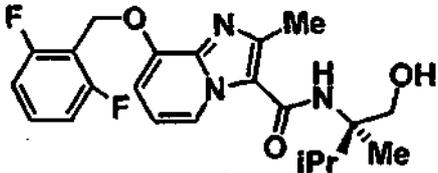
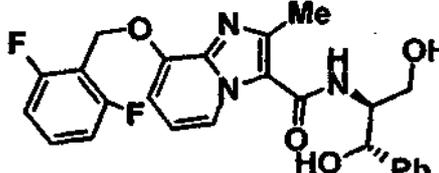
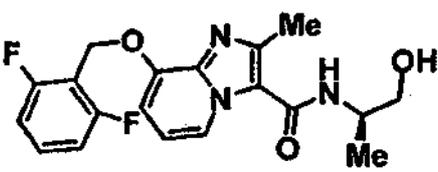
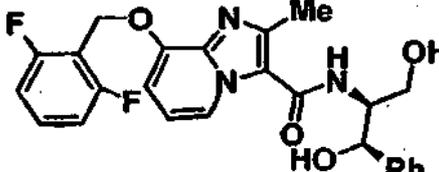
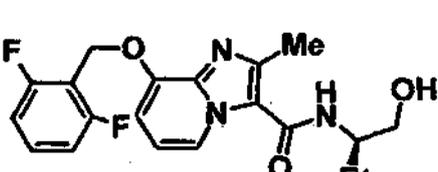
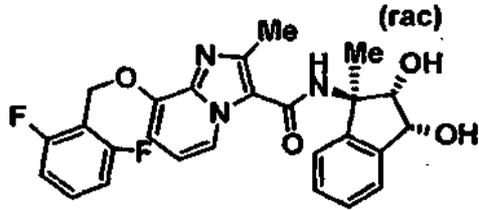
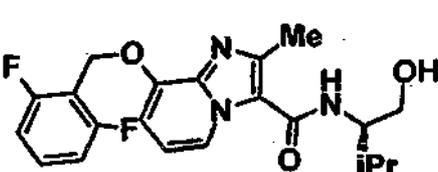
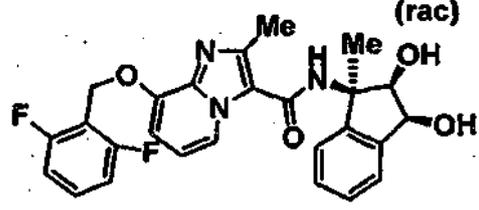
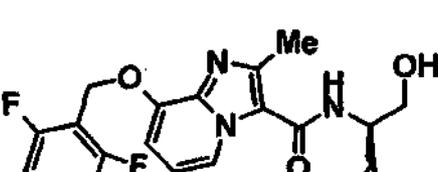
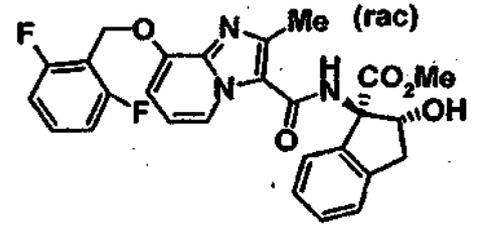
		
<p>760</p>	<p>761</p>	<p>762</p>
		
<p>755</p>	<p>756</p>	<p>757</p>

[Tabla 90]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
763		769	
764		770	
765		771	

		
<p>772</p>	<p>773</p>	<p>774</p>
		
<p>766</p>	<p>767</p>	<p>768</p>

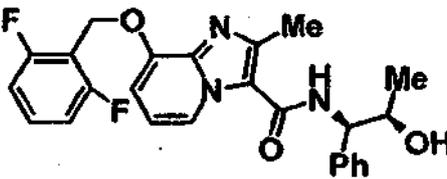
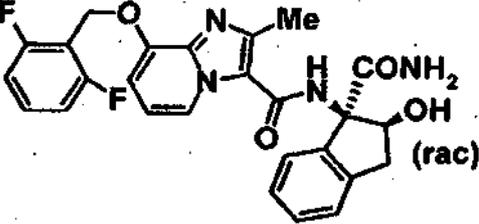
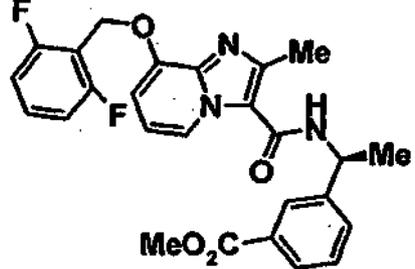
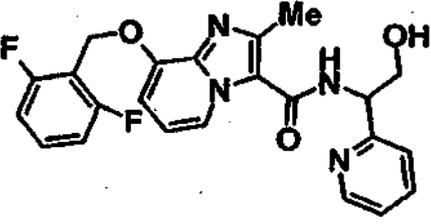
[Tabla 91]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
775		782	
776		783	
777		784	
778		785	
779		788	

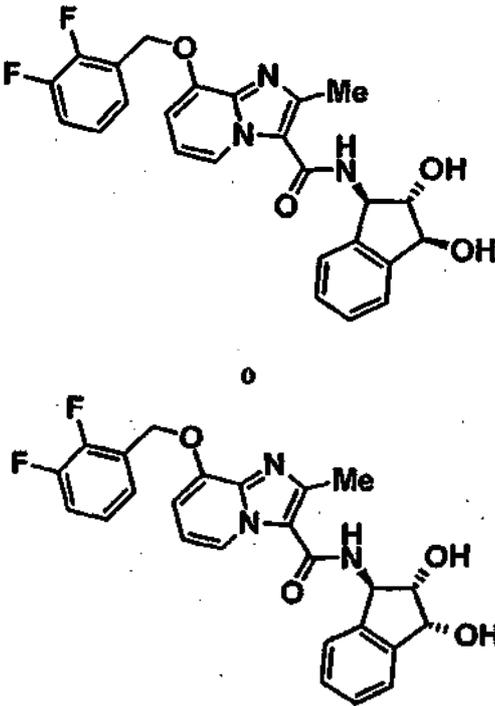
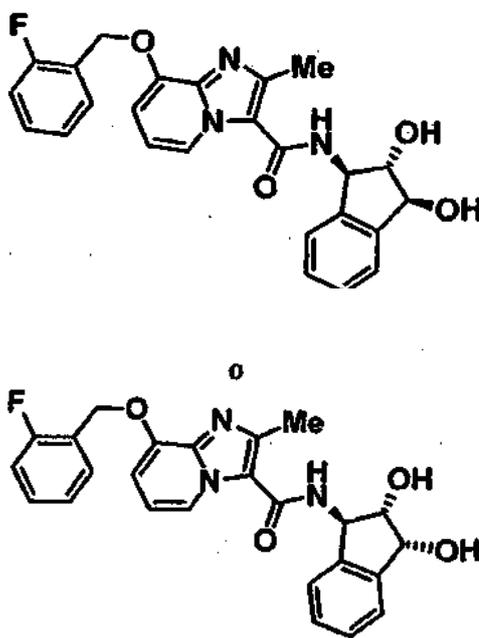
780			
781		786	

[Tabla 92]

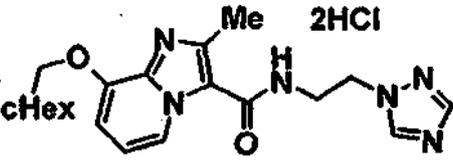
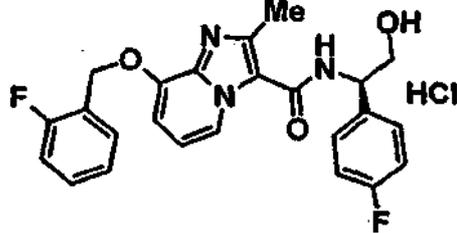
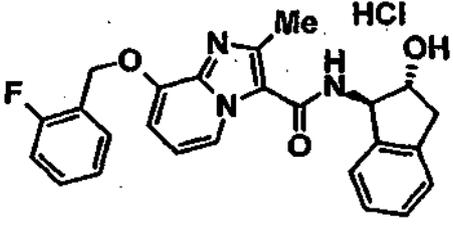
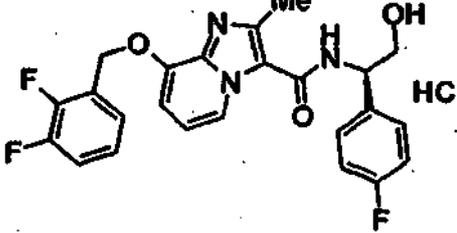
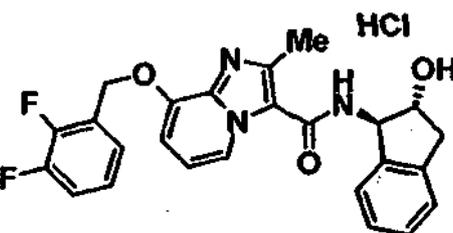
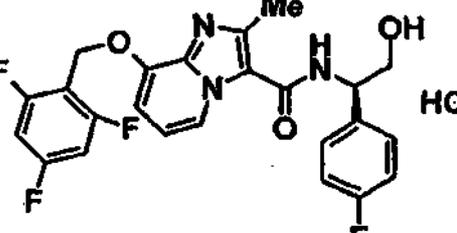
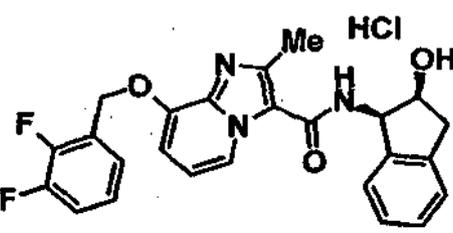
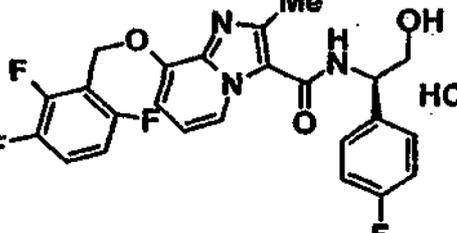
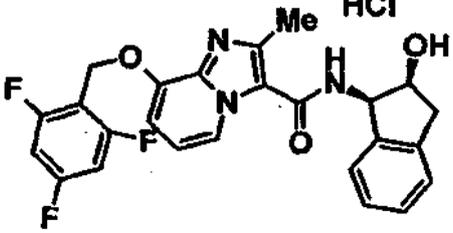
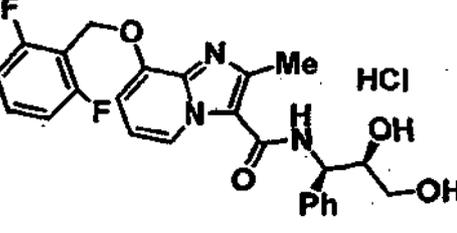
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
787		792	
789		793	
789		794	

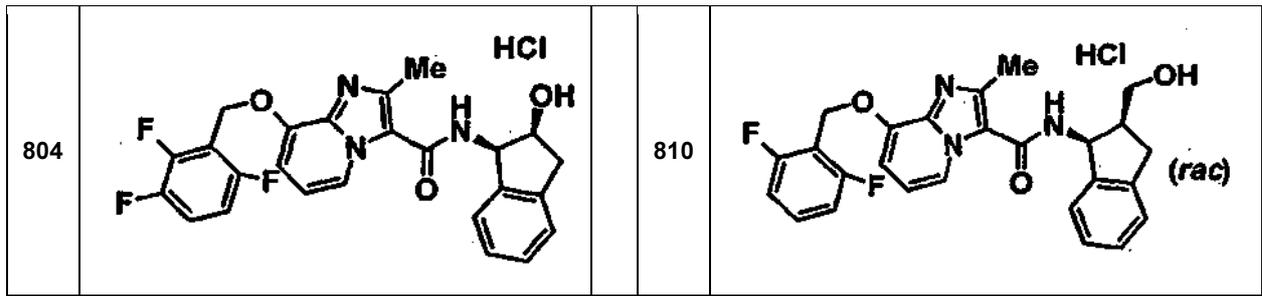
790			795	
791		796		

[Tabla 92-1]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
797		798	

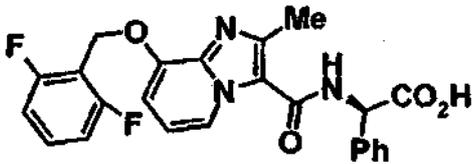
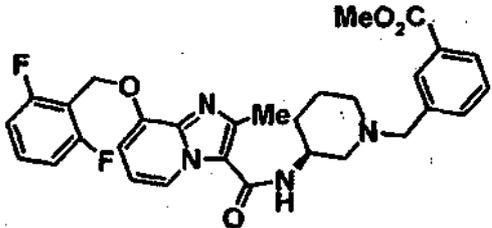
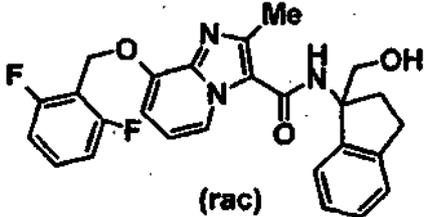
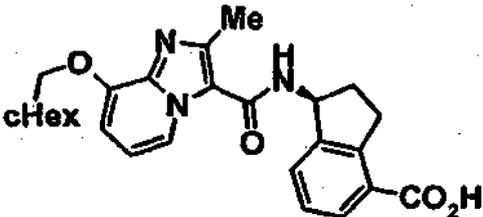
[Tabla 93]

Ej.	Estr.		Ej.	Estr.
799			805	
800			806	
801			807	
802			808	
803			809	

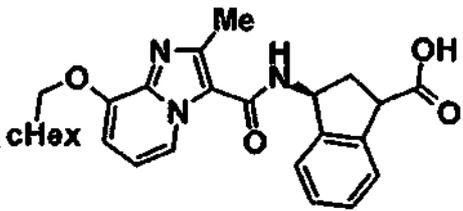
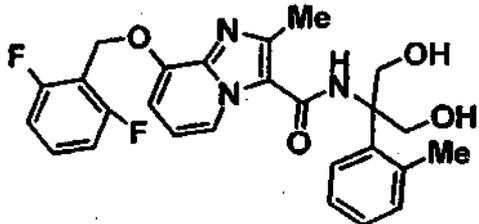
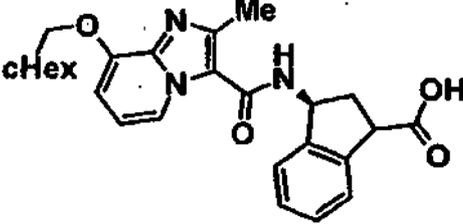
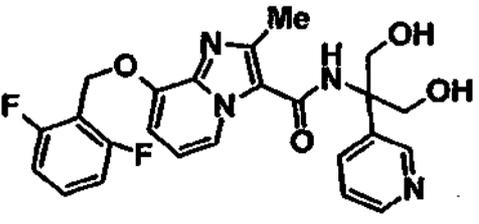
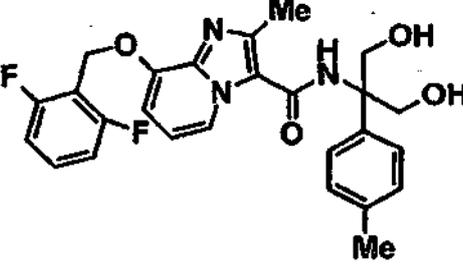
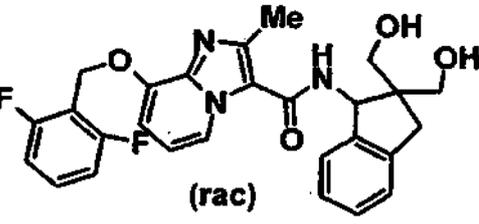
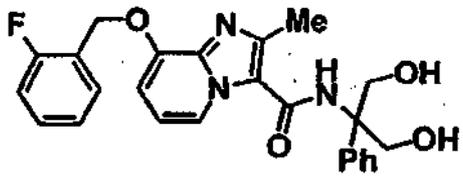
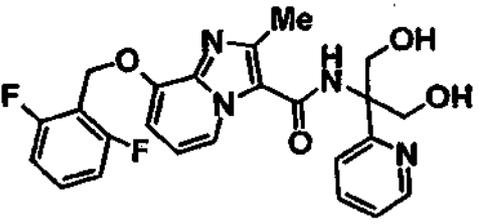


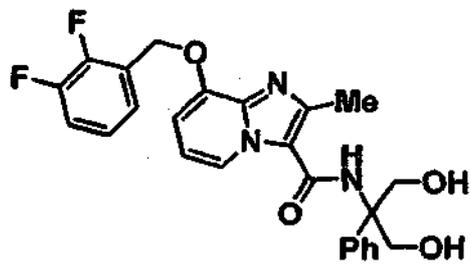
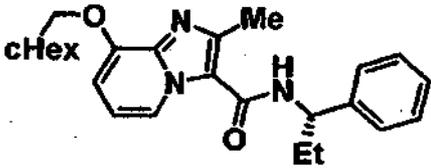
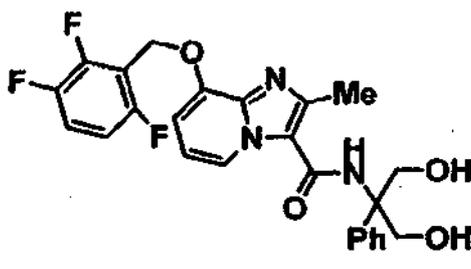
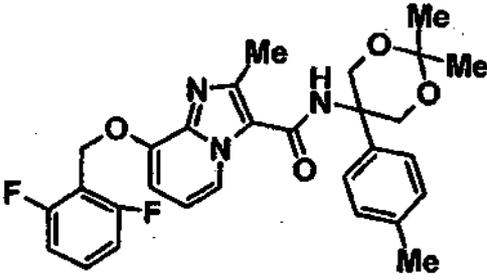
[Tabla 94]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.	
811			818	
812			819	
813			820	
814			821	
815			822	

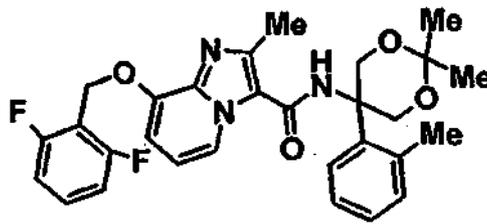
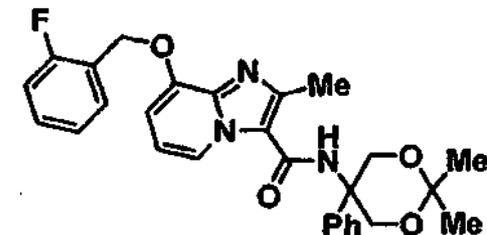
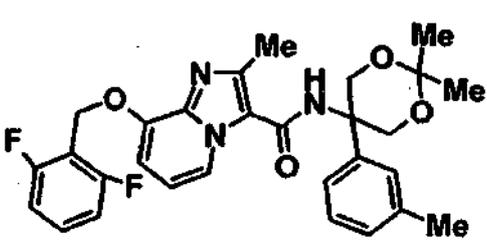
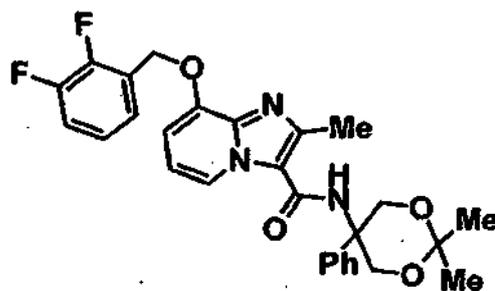
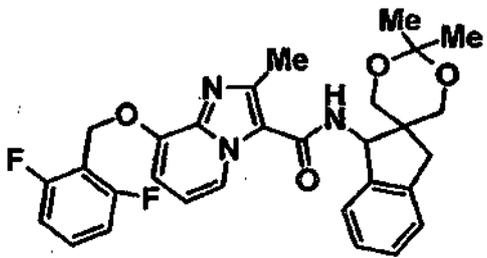
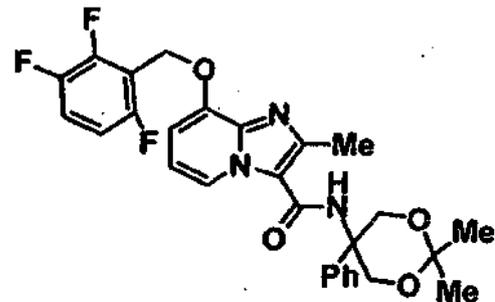
816		823	
817	 <p>(rac)</p>	824	

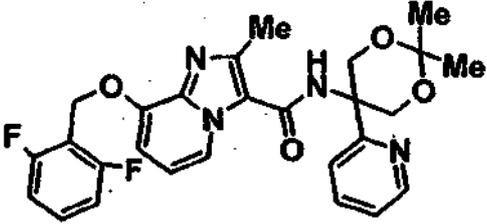
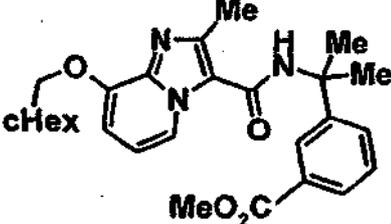
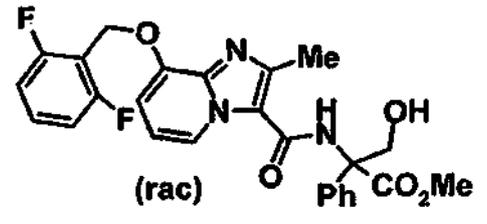
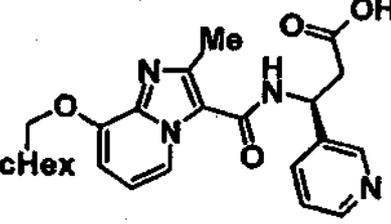
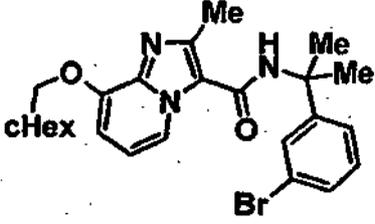
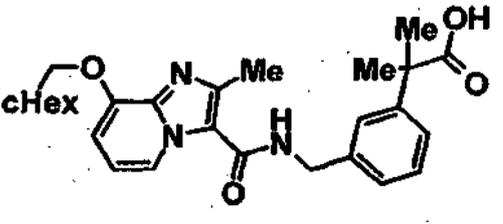
[Tabla 95]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
825		831	
826		832	
827		833	 <p>(rac)</p>
828		834	

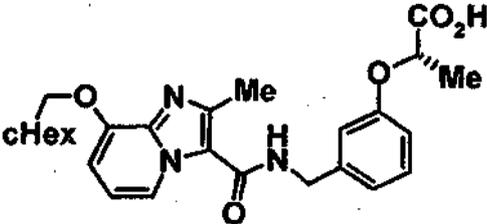
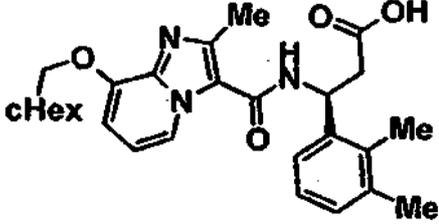
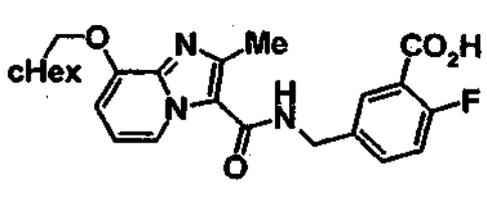
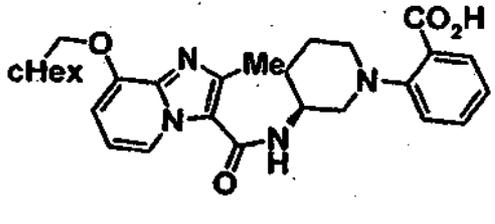
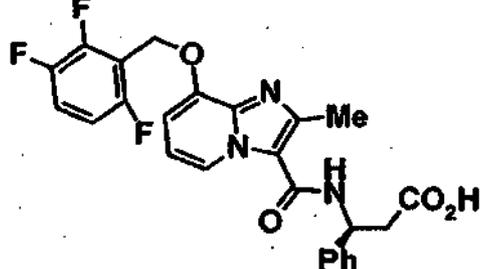
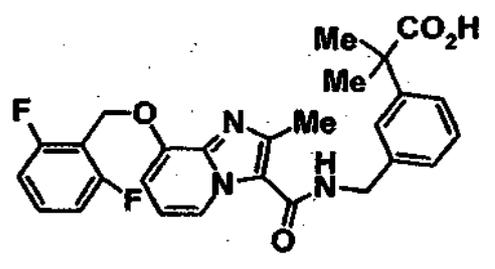
829		835	
830		836	

[Tabla 96]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
837		843	
838		844	
839		845	

840		846	
841		847	
842		848	

[Tabla 97]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
849		855	
850		856	
851		857	

852			
853			
854			

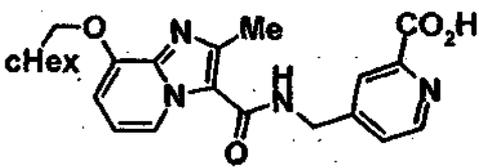
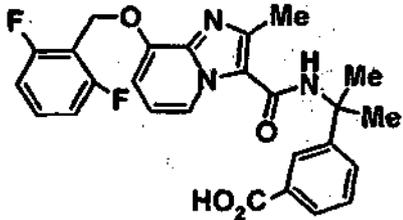
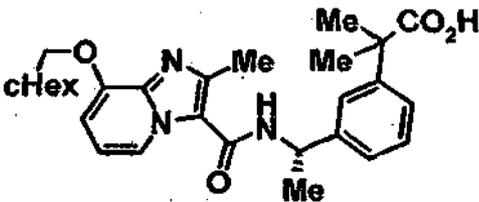
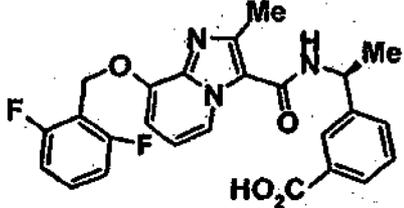
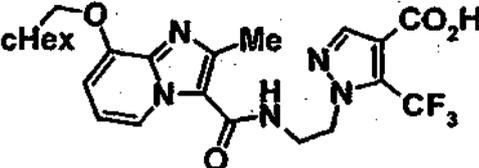
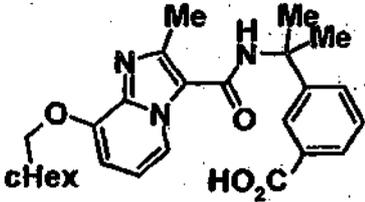
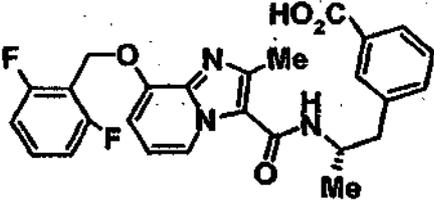
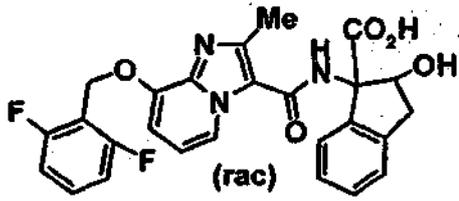
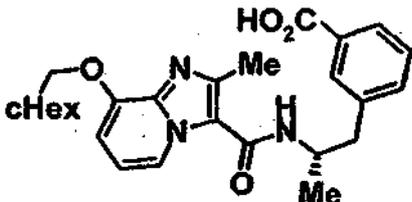
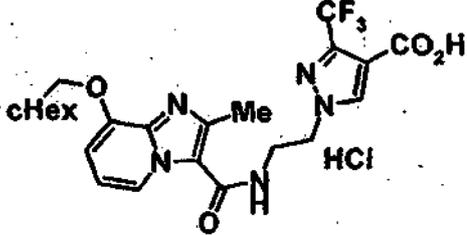
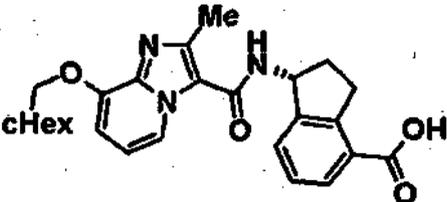
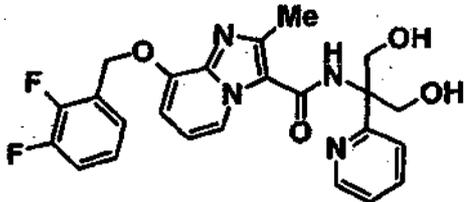
[Tabla 98]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
861			
862			

863		869	
864		870	
865		871	
866		872	

[Tabla 99]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
873		880	

874			
875		882	
876		883	
877		884	
878		885	
879		886	

[Tabla 99-1]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
887		890	
888		891	
889		892	

[Tabla 100]

Ej.	Sint.	Dat.
1	Ej. 1	ESI+: 471
2	Ej. 2	ESI+: 508
3	Ej. 3	ESI+: 492
4	Ej. 4	ESI+: 433
5	Ej. 5	ESI+: 371
6	Ej. 6	ESI+: 371
7	Ej. 7	ESI+: 457
8	Ej. 8	ESI+: 485
9	Ej. 9	ESI+: 521
10	Ej. 10	ESI+: 414

ES 2 597 034 T3

11	Ej. 11	ESI+: 450
12	Ej. 12	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,01-1,36 (6H, m), 1,53-1,90 (8H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,37-4,48 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 12,22 (1H, s); ESI+: 416
13	Ej. 13	ESI+: 454
14	Ej. 14	ESI+: 436
15	Ej. 15	ESI+: 464
16	Ej. 16	ESI+: 371
17	Ej. 17	ESI+: 606
18	Ej. 18	ESI+: 450
19	Ej. 19	ESI+: 407
20	Ej. 20	ESI+: 443
21	Ej. 21	ESI+: 452
22	Ej. 22	ESI+: 410
23	Ej. 23	ESI+: 328
24	Ej. 24	ESI+: 422
25	Ej. 25	ESI+: 450
26	Ej. 26	ESI+: 438
27	Ej. 27	ESI+: 411
28	Ej. 28	ESI+: 421
29	Ej. 29	ESI+: 401
30	Ej. 30	ESI+: 506

[Tabla 101]

Ej.	Sint.	Dat.
31	Ej. 31	ESI+: 534
32	Ej. 32	ESI+: 441
33	Ej. 33	ESI+: 475
34	Ej. 34	ESI+: 385
35	Ej. 35	ESI+: 513
36	Ej. 1	ESI+: 462
37	Ej. 1	ESI+: 504
38	Ej. 1	ESI+: 402
39	Ej. 1	ESI+: 416
40	Ej. 1	ESI+: 374
41	Ej. 1	ESI+: 388
42	Ej. 1	ESI+: 402
43	Ej. 1	ESI+: 402
44	Ej. 1	ESI+: 456
45	Ej. 1	ESI+: 516
46	Ej. 1	ESI+: 480

47	Ej. 1	ESI+: 472
48	Ej. 1	ESI+: 437
49	Ej. 1	ESI+: 451
50	Ej. 1	ESI+: 457
51	Ej. 1	ESI+: 471
52	Ej. 1	ESI+: 450
53	Ej. 1	ESI+: 374
54	Ej. 1	ESI+: 486
55	Ej. 1	ESI+: 442
56	Ej. 1	ESI+: 430
57	Ej. 1	ESI+: 456, 458
58	Ej. 1	ESI+: 431
59	Ej. 1	ESI+: 464
60	Ej. 1	ESI+: 456, 458

[Tabla 102]

Ej.	Sint.	Dat.
61	Ej. 1	ESI+: 577
62	Ej. 1	ESI+: 518
63	Ej. 1	ESI+: 456, 458
64	Ej. 1	ESI+: 458
65	Ej. 1	ESI+: 472
66	Ej. 1	ESI+: 457
67	Ej. 1	ESI+: 440
68	Ej. 1	ESI+: 440
69	Ej. 1	ESI+: 440
70	Ej. 1	ESI+: 498
71	Ej. 1	ESI+: 415
72	Ej. 1	ESI+: 484
73	Ej. 1	ESI+: 537
74	Ej. 1	ESI+: 458
75	Ej. 1	ESI+: 428
76	Ej. 1	ESI+: 543
77	Ej. 1	ESI+: 484
78	Ej. 1	ESI+: 414
79	Ej. 1	ESI+: 499
80	Ej. 1	ESI+: 464
81	Ej. 1	ESI+: 456
82	Ej. 1	ESI+: 456
83	Ej. 1	ESI+: 486
84	Ej. 1	ESI+: 456

85	Ej. 1	ESI+: 472
86	Ej. 1	ESI+: 471
87	Ej. 1	ESI+: 498
88	Ej. 1	ESI+: 515
89	Ej. 1	ESI+: 487
90	Ej. 1	ESI+: 357

[Tabla 103]

Ej.	Sint.	Dat.
91	Ej. 1	ESI+: 512
92	Ej. 1	ESI+: 498
93	Ej. 1	ESI+: 484
94	Ej. 1	ESI+: 606
95	Ej. 1	ESI+: 473
96	Ej. 1, 16	ESI+: 360
97	Ej. 1, 16	ESI+: 374
98	Ej. 1, 16	ESI+: 409
99	Ej. 1, 16	ESI+: 409
100	Ej. 1, 16	ESI+: 409
101	Ej. 1, 16	ESI+: 435
102	Ej. 1, 16	ESI+: 408
103	Ej. 1, 16	ESI+: 360
104	Ej. 1, 16	ESI+: 342
105	Ej. 1, 16	ESI+: 401
106	Ej. 1, 16	ESI+: 386
107	Ej. 1, 16	ESI+: 422
108	Ej. 1, 16	ESI+: 462
109	Ej. 1, 16	ESI+: 374
110	Ej. 1, 16	ESI+: 388
111	Ej. 1, 16	ESI+: 422
112	Ej. 1, 16	ESI+: 360
113	Ej. 1, 16	ESI+: 346
114	Ej. 1, 16	ESI+: 388
115	Ej. 1, 16	ESI+: 420
116	Ej. 1, 16	ESI+: 332
117	Ej. 1, 16	ESI+: 346
118	Ej. 1, 16	ESI+: 388
119	Ej. 1, 16	ESI+: 438
120	Ej. 1, 16	ESI+: 461

[Tabla 104]

Ej.	Sint.	Dat.
121	Ej. 1, 16	ESI+: 374
122	Ej. 1, 16	ESI+: 394
123	Ej. 1, 16	ESI+: 440
124	Ej. 1, 16	ESI+: 440
125	Ej. 1, 16	ESI+: 440
126	Ej. 1, 16	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,05-1,36 (5H, m), 1,63-1,79 (3H, m), 1,82-1,95 (3H, m), 2,66 (3H, s), 3,53-3,63 (4H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6,5 Hz); ESI+: 362
127	Ej. 1, 16	ESI+: 406
128	Ej. 1, 16	ESI+: 406
129	Ej. 1, 16	ESI+: 436
130	Ej. 1, 16	ESI+: 394
131	Ej. 1, 16	ESI+: 395
132	Ej. 1, 16	ESI+: 422
133	Ej. 1, 16	ESI+: 456, 458
134	Ej. 1, 16	ESI+: 452
135	Ej. 1, 16	ESI+: 318
136	Ej. 1, 16	ESI+: 450
137	Ej. 1, 16	ESI+: 420
138	Ej. 1, 16	ESI+: 420
139	Ej. 1, 16	ESI+: 420
140	Ej. 1, 16	ESI+: 420
141	Ej. 1, 16	ESI+: 359
142	Ej. 1, 16	ESI+: 376
143	Ej. 1, 16	ESI+: 376
144	Ej. 1, 16	ESI+: 442, 444
145	Ej. 1, 16	ESI+: 440
146	Ej. 1, 16	ESI+: 440
147	Ej. 1, 16	ESI+: 441
148	Ej. 1, 16	ESI+: 362
149	Ej. 1, 16	ESI+: 362
150	Ej. 1, 16	ESI+: 442, 444

[Tabla 105]

Ej.	Sint.	Dat.
151	Ej. 1, 16	ESI+: 414
152	Ej. 1, 16	ESI+: 429
153	Ej. 1, 16	ESI+: 376
154	Ej. 1, 16	ESI+: 426
155	Ej. 1, 16	ESI+: 426

156	Ej. 1, 16	ESI+: 438
157	Ej. 1, 16	ESI+: 438
158	Ej. 1, 16	ESI+: 438
159	Ej. 1, 16	ESI+: 390
160	Ej. 1, 16	ESI+: 394
161	Ej. 1, 16	ESI+: 392
162	Ej. 1, 16	ESI+: 414
163	Ej. 1, 16	ESI+: 398
164	Ej. 1, 16	ESI+ 398
165	Ej. 1, 16	ESI+: 399
166	Ej. 1, 16	ESI+: 372
167	Ej. 1, 16	ESI+: 386
168	Ej. 1, 16	ESI+: 422
169	Ej. 1, 16	ESI+: 434
170	Ej. 1, 16	ESI+: 415
171	Ej. 12	ESI+: 442
172	Ej. 12	ESI+: 402
173	Ej. 12	ESI+: 416
174	Ej. 12	ESI+: 428
175	Ej. 12	ESI+: 428
176	Ej. 12	ESI+: 416
177	Ej. 12	ESI+: 430
178	Ej. 12	ESI+: 442
179	Ej. 12	ESI+: 428
180	Ej. 12	ESI+: 442

[Tabla 106]

Ej.	Sint.	Dat.
181	Ej. 12, 16	ESI+: 374
182	Ej. 13	ESI+: 470, 472
183	Ej. 13	ESI+: 470, 472
184	Ej. 13	ESI+: 470, 472
185	Ej. 13	ESI+: 454
186	Ej. 13	ESI+: 454
187	Ej. 16	ESI+: 464
188	Ej. 16	ESI+: 402
189	Ej. 16	ESI+: 462
190	Ej. 2	ESI+: 558
191	Ej. 2	ESI+: 522
192	Ej. 2	ESI+: 510
193	Ej. 2	ESI+: 562

ES 2 597 034 T3

194	Ej. 2	ESI+: 536
195	Ej. 2	ESI+: 550
196	Ej. 2	ESI+: 540
197	Ej. 2	ESI+: 540
198	Ej. 2	ESI+: 556, 558
199	Ej. 2	ESI+: 572
200	Ej. 3	ESI+: 426
201	Ej. 3, 12	ESI+: 458
202	Ej. 3, 16	ESI+: 444
203	Ej. 3, 16	ESI+: 408
204	Ej. 3, 16	ESI+: 394
205	Ej. 3, 16	ESI+: 396
206	Ej. 3, 16	ESI+: 448
207	Ej. 3, 16	ESI+: 422
208	Ej. 3, 16	ESI+: 436
209	Ej. 3, 16	ESI+: 426
210	Ej. 3, 16	ESI+: 442, 444

[Tabla 107]

Ej.	Sint.	Dat.
211	Ej. 5	ESI+: 371
212	Ej. 5	ESI+: 357
213	Ej. 5	ESI+ 331
214	Ej. 5	ESI+: 357
215	Ej. 5	ESI+: 443
216	Ej. 5	ESI+: 399
217	Ej. 5	ESI+: 371
218	Ej. 5	ESI+: 415
219	Ej. 5	ESI+: 387
220	Ej. 5	ESI+: 373
221	Ej. 6	ESI+: 457
222	Ej. 6	ESI+: 457
223	Ej. 6	ESI+: 429
224	Ej. 6	ESI+: 387
225	Ej. 6, 16	ESI+: 401
226	Ej. 6, 16	ESI+: 385
227	Ej. 6, 16	ESI+: 385
228	Ej. 6, 16	ESI+: 371
229	Ej. 6, 16	ESI+: 415
230	Ej. 6, 16	ESI+: 413
231	Ej. 7, 16	ESI+: 399

## ES 2 597 034 T3

232	Ej. 8	ESI+: 462
233	Ej. 8	ESI+: 485
234	Ej. 8, 16	ESI+: 413
235	Ej. 8, 16	ESI+: 399
236	Ej. 8, 16	ESI+: 413
237	Ej. 9	ESI+: 521
238	Ej. 9, 16	ESI+: 449
239	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 382
240	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 396

[Tabla 108]

Ej.	Sint.	Dat.
241	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 396
242	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 394
243	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 396
244	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 456
245	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 456
246	EjP. 12, 8	ESI+: 450
247	Ej. 1	ESI+: 480
248	EjP. 5	ESI+: 422
249	EjP. 5	ESI+: 436
250	EjP. 5	ESI+: 422
251	EjP. 5	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,01-1,34 (5H, m), 1,63-1,77 (3H, m), 1,77-1,90 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J = 5,9, 15,7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 8,7, 15,7 Hz), 3,95 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,41-5,49 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 0,9, 7,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 6,9, 7,6 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 0,9, 6,8 Hz), 12,39 (1H, s); ESI+: 436
252	EjP. 5	ESI+: 448
253	EjP. 5	ESI+: 450
254	EjP. 5	ESI+: 490
255	EjP. 5	ESI+: 388
256	EjP. 5	ESI+: 346
257	EjP. 5	ESI+: 360
258	EjP. 5	ESI+: 374
259	EjP. 5	ESI+: 388
260	EjP. 5	ESI+: 442
261	EjP. 5	ESI+: 466
262	EjP. 5	ESI+: 429
263	EjP. 5	ESI+: 360
264	EjP. 5	ESI+: 428
265	EjP. 5	ESI+: 464
266	EjP. 5	ESI+: 504
267	EjP. 5	ESI+: 563

ES 2 597 034 T3

268	EjP. 5	ESI+: 429
269	EjP. 5	ESI+: 507
270	EjP. 5	ESI+: 471

[Tabla 109]

Ej.	Sint.	Dat.
271	EjP. 5	ESI+: 443
272	EjP. 5	ESI+: 430
273	EjP. 5	ESI+: 414
274	EjP. 5	ESI+: 400
275	EjP. 5	ESI+: 450
276	EjP. 5	ESI+: 429
277	EjP. 5	ESI+: 442
278	EjP. 5	ESI+: 442
279	EjP. 5	ESI+: 507
280	EjP. 5	ESI+: 471
281	EjP. 5	ESI+: 443
282	EjP. 5	ESI+: 442
283	EjP. 5	ESI+: 401
284	EjP. 5	ESI+: 415
285	EjP. 5, 16	ESI+: 423
286	EjP. 5, 16	ESI+: 423
287	EjP. 5, 16	ESI+: 436
288	EjP. 5, 16	ESI+: 450
289	EjP. 5, 16	ESI+: 434
290	Ej. 6	ESI+: 519
291	EjP. 5	ESI+: 505
292	Ej. 1, 16	ESI+: 477
293	Ej. 1	ESI+: 440
294	EjP. 5	ESI+: 412
295	Ej. 1	ESI+: 413, 415
296	Ej. 1	ESI+: 288
297	Ej. 1	ESI+: 413
298	Ej. 31, 16	ESI+: 534,5
299	Ej. 3, 16	ESI+: 404
300	Ej. 1	ESI+: 547
301	Ej. 1	ESI+: 464
302	EjP. 5	ESI+: 450
303	Ej. 3, 16	ESI+: 404
304	Ej. 3, 16	ESI+: 421

[Tabla 110]

Ej.	Sint.	Dat.
305	EjP. 1	ESI+: 508
306	EjP. 5	ESI+: 480
307	Ej. 3, 16	ESI+: 404
308	EjP. 5	ESI+: 519
309	EjP. 5	ESI+: 506
310	Ej. 1	ESI+: 547
311	EjP. 5	ESI+: 519
312	Ej. 1	ESI+: 471
313	EjP. 5	ESI+: 443
314	Ej. 1	ESI+: 408
315	EjP. 5	ESI+: 506
316	EjP. 12, 8	ESI+: 318
317	EjP. 12, 8	ESI+: 332
318	Ej. 6	ESI+: 471
319	EjP. 5	ESI+: 443
320	Ej. 1	ESI+: 504
321	Ej. 12	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,01-1,36 (5H, m), 1,62-1,77 (3H, m), 1,78-1,91 (3H, m), 2,55 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 9,0, 15,3 Hz), 3,22-3,37 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,21-7,32 (4H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,1 Hz), 12,00-12,80 (1H, a); ESI+: 448
322	Ej. 1	ESI+: 450
323	EjP. 5	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,01-1,34 (5H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,63-1,77 (3H, m), 1,78-1,90 (3H, m), 2,58 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,18-5,27 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,83 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05 (1H, s), 8,41 (2H, d, J = 6,7 Hz), 12,93 (1H, s); ESI+: 436
324	EjP. 5	ESI+: 422
325	Ej. 1	ESI+: 502
326	Ej. 1	ESI+: 484
327	Ej. 9	ESI+: 521
328	Ej. 1	ESI+: 470
329	Ej. 1	ESI+: 470
330	Ej. 1	ESI+: 470

[Tabla 111]

Ej.	Sint.	Dat.
331	Ej. 1	ESI+: 520
332	Ej. 1	ESI+: 508
333	Ej. 1	ESI+: 450
334	Ej. 1	ESI+: 506
335	Ej. 1	ESI+: 466
336	Ej. 1	ESI+: 528
337	Ej. 1	ESI+: 478

338	Ej. 1	ESI+: 432
339	Ej. 1	ESI+: 432
340	Ej. 1	ESI+: 390
341	Ej. 6, 16	ESI+: 371
342	Ej. 1, 16	ESI+: 362
343	Ej. 1, 16	ESI+: 441
344	Ej. 19	ESI+: 407
345	Ej. 1	ESI+: 472
346	Ej. 1	ESI+: 456
347	EjP. 15	ESI+: 303
348	Ej. 12	ESI+: 456
349	Ej. 6	ESI+: 385
350	Ej. 1	ESI+: 376
351	Ej. 1	ESI+: 438
352	Ej. 1	ESI+: 442
353	EjP. 5	ESI+: 428
354	Ej. 1, 16	ESI+: 411
355	Ej. 11	ESI+: 450
356	Ej. 11	ESI+: 436
357	Ej. 1	ESI+: 473
358	Ej. 5	ESI+: 373
359	Ej. 6, 16	ESI+: 387
360	Ej. 1	ESI+: 406

[Tabla 112]

Ej.	Sint.	Dat.
361	Ej. 1	ESI+: 515
362	Ej. 5	ESI+: 415
363	EjP. 5	ESI+: 401
364	Ej. 6	ESI+: 429
365	Ej. 1, 16	ESI+: 413
366	Ej. 6, 16	ESI+: 413
367	Ej. 9, 16	ESI+: 475
368	EjP. 5	ESI+: 415
369	Ej. 1	ESI+: 436
370	Ej. 13	ESI+: 450
371	Ej. 11	ESI+: 436
372	Ej. 1, 16	ESI+: 415
373	Ej. 1, 16	ESI+: 397
374	Ej. 27, 16	ESI+: 397
375	EjP. 5	ESI+: 493

376	Ej. 9, 16	ESI+: 449
377	Ej. 1	ESI+: 473
378	Ej. 5	ESI+: 373
379	Ej. 6	ESI+: 387
380	Ej. 1	ESI+: 473
381	Ej. 5	ESI+: 373
382	Ej. 6	ESI+: 387
383	Ej. 1, 16	ESI+: 430
384	Ej. 1, 16	ESI+: 413
385	Ej. 12	ESI+: 446
386	Ej. 12	ESI+: 428
387	Ej. 1	ESI+: 471
388	Ej. 5	ESI+: 371
389	Ej. 12	ESI+: 414
390	Ej. 27, 16	ESI+: 397

[Tabla 113]

Ej.	Sint.	Dat.
391	Ej. 9, 16	ESI+: 435
392	Ej. 12	ESI+: 464
393	Ej. 9, 16	ESI+: 449
394	Ej. 8, 16	ESI+: 413
395	Ej. 6	ESI+: 385
396	Ej. 1	ESI+: 529
397	Ej. 5	ESI+: 429
398	EjP. 5	ESI+: 401
399	Ej. 9, 16	ESI+: 435
400	Ej. 12	ESI+: 414
401	Ej. 6	ESI+: 443
402	EjP. 5	ESI+: 415
403	Ej. 1	ESI+: 436
404	Ej. 6, 16	ESI+: 425
405	Ej. 6, 16	ESI+: 468
406	Ej. 9, 16	ESI+: 511
407	Ej. 1, 16	ESI+: 415
408	Ej. 1, 16	ESI+: 397
409	EjP. 11, 1	ESI+: 446
410	EjP. 5	ESI-: 418
411	Ej. 1	ESI+: 506
412	Ej. 12	ESI+: 464
<u>413</u>	Ej. 12	ESI+: 550

## ES 2 597 034 T3

414	Ej. 1	ESI+: 436
415	Ej. 1	ESI+: 436
416	Ej. 1	ESI+: 436
417	Ej. 1	ESI+: 450
418	Ej. 12	ESI+: 452
419	EjP. 5	ESI+: 436
420	Ej. 1, 16	ESI+: 438

[Tabla 114]

Ej.	Sint.	Dat.
421	Ej. 12	ESI+: 450
422	Ej. 1, 16	ESI+: 426
423	Ej. 1, 16	ESI+: 456
424	Ej. 1, 16	ESI+: 468 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,70 (3H, s), 3,99 (4H, s), 5,45 (2H, s), 7,19-7,37 (6H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,45-7,66 (2H, m), 7,85-8,10 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 6,9 Hz)
425	EjP. 5	ESI+: 418
426	EjP. 5	ESI+: 418
427	Ej. 12	ESI+: 472
428	EjP. 5	ESI+: 452
429	EjP. 5	ESI+: 450
430	Ej. 1, 16	ESI+: 450 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,63 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J = 7,9, 15,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 7,3, 15,5 Hz), 4,40-4,50 (1H, m), 5,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,47 (2H, s), 7,18-7,30 (6H, m), 7,37-7,50 (1H, m), 7,55-7,70 (2H, m), 8,79 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,84-8,96 (1H, m)
431	Ej. 1, 16	ESI+: 450
432	Ej. 1, 16	ESI+: 450
433	Ej. 1	ESI+: 534
434	Ej. 12	ESI+: 478
435	Ej. 1, 16	ESI+: 444
436	Ej. 1, 16	ESI+: 456
437	Ej. 6, 16	ESI+: 399
438	Ej. 9, 16	ESI+: 478
439	Ej. 1, 16	ESI+: 346
440	Ej. 1	ESI+: 478
441	Ej. 1	ESI+: 476
442	Ej. 1	ESI+: 302
443	EjP. 5	ESI+: 450
444	EjP. 5	ESI+: 448
445	Ej. 9, 16	ESI+: 464
446	Ej. 6	ESI+: 519
447	EjP. 5	ESI+: 464
448	Ej. 1	ESI+: 478
449	Ej. 1	ESI+: 492

450	Ej. 1	ESI+: 484
-----	-------	-----------

[Tabla 115]

Ej.	Sint.	Dat.
451	EjP. 5	ESI+: 505
452	EjP. 5	ESI+: 470
453	EjP. 5	ESI+: 464
454	Ej. 1	ESI+: 442
455	EjP. 5	ESI+: 428
456	Ej. 1	ESI+: 506
457	Ej. 12	ESI+: 450
458	Ej. 1	ESI+: 408
459	Ej. 6	ESI+: 519
460	EjP. 1, 3, 16	ESI+: 444
461	EjP. 5	ESI+: 505
462	Ej. 1	ESI+: 480
463	Ej. 1	ESI+: 394
464	Ej. 1	ESI+: 427
465	Ej. 1	ESI+: 441
466	EjP. 5	ESI+: 413
467	EjP. 5	ESI+: 466
468	EjP. 5	ESI+: 413
469	EjP. 1	ESI+: 480
470	EjP. 5	ESI+: 452
471	EjP. 1	ESI+: 494
472	EjP. 5	ESI+: 466
473	Ej. 23	ESI+: 330
474	Ej. 23	ESI+: 344
475	Ej. 23	ESI+: 330
476	Ej. 23	ESI+: 344
477	Ej. 1	ESI+: 505
478	Ej. 23	ESI+: 342
479	Ej. 23	ESI+: 356
480	Ej. 23	ESI+: 370

[Tabla 116]

Ej.	Sint.	Dat.
481	Ej. 23	ESI+: 384
482	Ej. 23	ESI+: 358
483	Ej. 23	ESI+: 408
484	Ej. 23	ESI+: 360
485	Ej. 23	ESI+: 438

486	Ej. 23	ESI+: 376
487	Ej. 23	ESI+: 374
488	Ej. 23	ESI+: 412
489	Ej. 23	ESI+: 412
490	Ej. 23	ESI+: 386
491	Ej. 23	ESI+: 346
492	Ej. 23	ESI+: 360
493	Ej. 23	ESI+: 360
494	Ej. 23	ESI+: 372
495	Ej. 23	ESI+: 400
496	Ej. 23	ESI+: 420
497	Ej. 23	ESI+: 359
498	Ej. 23	ESI+: 387
499	Ej. 23	ESI+: 373
500	Ej. 23	ESI+: 401
501	Ej. 23	ESI+: 399
502	Ej. 23	ESI+: 399
503	Ej. 23	ESI+: 385
504	Ej. 23	ESI+: 399
505	Ej. 23	ESI+: 399
506	Ej. 23	ESI+: 415
507	Ej. 23	ESI+: 413
508	Ej. 23	ESI+: 399
509	Ej. 23	ESI+: 397
510	Ej. 23	ESI+: 397

[Tabla 117]

Ej.	Sint.	Dat.
511	Ej. 23	ESI+: 428
512	Ej. 23	ESI+: 414
513	Ej. 23	ESI+: 413
514	Ej. 23	ESI+: 399
515	Ej. 23	ESI+: 413
516	Ej. 23	ESI+: 399
517	Ej. 23	ESI+: 399
518	Ej. 23	ESI+: 449
519	Ej. 23	ESI+: 463
520	Ej. 23	ESI+: 379
521	Ej. 23	ESI+: 379
522	Ej. 23	ESI+: 379
523	Ej. 23	ESI+: 393

524	Ej. 23	ESI+: 393
525	Ej. 23	ESI+: 393
526	Ej. 23	ESI+: 407
527	Ej. 23	ESI+: 407
528	Ej. 23	ESI+: 378
529	Ej. 23	ESI+: 392
530	Ej. 23	ESI+: 392
531	Ej. 23	ESI+: 392
532	Ej. 23	ESI+: 396
533	Ej. 23	ESI+: 396
534	Ej. 23	ESI+: 392
535	Ej. 23	ESI+: 406
536	Ej. 23	ESI+: 406
537	Ej. 23	ESI+: 410
538	Ej. 23	ESI+: 454
539	Ej. 23	ESI+: 406
540	Ej. 23	ESI+: 408

[Tabla 118]

Ej.	Sint.	Dat.
541	Ej. 23	ESI+: 408
542	Ej. 23	ESI+: 422
543	Ej. 23	ESI+: 422
544	Ej. 23	ESI+: 463
545	Ej. 23	ESI+: 408
546	Ej. 23	ESI+: 447
547	Ej. 23	ESI+: 447
548	Ej. 23	ESI+: 461
549	Ej. 23	ESI+: 465
550	Ej. 23	ESI+: 372
551	Ej. 23	ESI+: 386
552	Ej. 23	ESI+: 386
553	Ej. 23	ESI+: 386
554	Ej. 23	ESI+: 400
555	Ej. 23	ESI+: 433
556	Ej. 23	ESI+: 408
557	Ej. 23	ESI+: 413
558	Ej. 23	ESI+: 375
559	Ej. 26	ESI+: 422
560	Ej. 26	ESI+: 380
561	Ej. 26	ESI+: 382

562	Ej. 26	ESI+: 368
563	Ej. 26	ESI+: 410
564	Ej. 26	ESI+: 480, 482
565	Ej. 26	ESI+: 416
566	Ej. 26	ESI+: 436, 438
567	Ej. 26	ESI+: 427
568	EjP. 5	ESI+: 491
569	Ej. 26	ESI+: 438
570	Ej. 26	ESI+: 454, 456

[Tabla 119]

Ej.	Sint.	Dat.
571	Ej. 26	ESI+: 434
572	Ej. 26	ESI+: 438
573	Ej. 26	ESI+: 454, 456
574	Ej. 26	ESI+: 456
575	Ej. 26	ESI+: 488
576	Ej. 26	ESI+: 456
577	Ej. 26	ESI+: 420
578	Ej. 26	ESI+: 438
579	Ej. 26	ESI+: 438
580	Ej. 26	ESI+: 420
581	Ej. 26	ESI+: 416
582	Ej. 26	ESI+: 403
583	Ej. 26	ESI+: 442, 444
584	Ej. 26	ESI+: 444, 446
585	Ej. 26	ESI+ 407
586	Ej. 26	ESI+: 443, 445
587	Ej. 26	ESI+: 423
588	Ej. 24	ESI+: 436
589	Ej. 24	ESI+: 376
590	Ej. 1	ESI+: 506
591	Ej. 24	ESI+: 438
592	Ej. 24	ESI+: 386
593	Ej. 24	ESI+: 402
594	Ej. 24	ESI+: 420
595	Ej. 24	ESI+: 402
596	Ej. 24	ESI+: 430
597	Ej. 24	ESI+: 500, 502
598	Ej. 24	ESI+: 428
599	Ej. 24	ESI+: 428

600	Ej. 24	ESI+: 400
-----	--------	-----------

[Tabla 120]

Ej.	Sint.	Dat.
601	Ej. 24	ESI+: 386
602	Ej. 24	ESI+: 400
603	Ej. 24	ESI+: 402
604	Ej. 24	ESI+: 450
605	Ej. 24	ESI+: 514, 516
606	Ej. 24	ESI+: 480
607	Ej. 24	ESI+: 478
608	Ej. 24	ESI+: 464
609	Ej. 24	ESI+: 504
610	Ej. 24	ESI+: 481
611	Ej. 24	ESI+: 452
612	Ej. 24	ESI+: 504
613	Ej. 24	ESI+: 480
614	Ej. 24	ESI+: 514, 516
615	Ej. 24	ESI+: 450
616	Ej. 24	ESI+: 450
617	Ej. 24	ESI+: 464
618	Ej. 24	ESI+: 514, 516
619	Ej. 24	ESI+: 478
620	Ej. 24	ESI+: 496
621	Ej. 24	ESI+: 494
622	Ej. 24	ESI+: 464
623	Ej. 24	ESI+: 472
624	Ej. 24	ESI+: 464
625	Ej. 24	ESI+: 430
626	Ej. 24	ESI+: 414
627	Ej. 24	ESI+: 400
628	Ej. 24	ESI+: 436
629	Ej. 24	ESI+: 374
630	Ej. 24	ESI+: 428

[Tabla 121]

Ej.	Sint.	Dat.
631	Ej. 24	ESI+: 414
632	Ej. 24	ESI+: 414
633	Ej. 24	ESI+: 422
634	Ej. 24	ESI+: 422
635	Ej. 24	ESI+: 436

636	Ej. 24	ESI+: 428
637	Ej. 24	ESI+: 436
638	Ej. 24	ESI+: 436
639	Ej. 24	ESI+: 505
640	Ej. 23	ESI+: 370
641	EjP. 5	ESI+: 492
642	Ej. 25	ESI+: 414
643	Ej. 23	ESI+: 368
644	Ej. 23	ESI+: 368
645	Ej. 23	ESI+: 412
646	Ej. 23	ESI+: 369
647	Ej. 23	ESI+: 382
648	Ej. 23	ESI+: 381
649	Ej. 23	ESI+: 399
650	Ej. 23	ESI+: 447
651	Ej. 23	ESI+: 413, 415
652	Ej. 23	ESI+: 410
653	Ej. 23	ESI+: 422
654	Ej. 23	ESI+: 404
655	Ej. 23	ESI+: 418
656	Ej. 1	ESI+: 450
657	Ej. 1, 16	ESI+: 456
658	Ej. 1, 16	ESI+: 406

[Tabla 122]

Ej.	Sint.	Dat.
659	Ej. 1	ESI+: 476
660	Ej. 12	ESI+: 454
661	Ej. 661	ESI+: 462
662	EjP. 5	ESI+: 448
663	Ej. 663	APCI/ESI+: 476
664	EjP. 11, Ej. 1	ESI+: 480
665	Ej. 1	ESI+: 462
666	Ej. 1	ESI+:504
667	Ej. 1	ESI+: 480
668	Ej. 1	ESI+: 476
669	Ej. 1	ESI+: 476
670	Ej. 1	APCI/ESI+: 476
671	Ej. 1	ESI+: 510
672	Ej. 1	ESI+: 480
673	Ej. 1	ESI+: 506

674	Ej. 1	ESI+: 510
675	Ej. 1	ESI+: 518
676	Ej. 1	ESI+: 474
677	Ej. 1	ESI+: 492
678	Ej. 1	ESI+: 510
679	Ej. 1	ESI+: 510
680	Ej. 1	ESI+: 540
681	Ej. 1	ESI+: 510
682	Ej. 1	ESI+: 540
683	Ej. 1	ESI+: 480
684	Ej. 1	ESI+: 480
685	Ej. 1	ESI+: 480
686	Ej. 12	ESI+: 448
687	Ej. 12	ESI+: 462
688	Ej. 12	ESI+: 484
689	Ej. 12	ESI+: 454
690	Ej. 12	ESI+: 484

[Tabla 123]

Ej.	Sint.	Dat.
691	Ej. 661	ESI+: 466
692	Ej. 661	ESI+: 462
693	Ej. 661	ESI+: 462 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,01-1,36 (5H, m), 1,62-1,77 (3H, m), 1,77-1,90 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,99 (1H, dd, J = 8,7, 15,6 Hz), 3,19-3,36 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 0,8, 7,8 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,06-7,18 (3H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 0,8, 6,8 Hz), 12,48 (1H, s)
694	Ej. 661	APCI/ESI+: 462
695	Ej. 661	APCI/ESI+: 462
696	Ej. 661	ESI+: 496
697	Ej. 661	EI: 466
698	Ej. 661	ESI+: 492 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,24 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,99 (1H, dd, J = 8,7, 15,6 Hz), 3,19-3,36 (2H, m), 5,32 (2H, s), 5,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,9, 7,8 Hz), 7,06-7,18 (3H, m), 7,19-7,27 (2H, m), 7,54-7,63 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 0,9, 6,8 Hz), 12,48 (1H, s)
699	Ej. 661	ESI+: 496 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,47 (3H, s), 3,06-3,18 (1H, m), 3,33-3,43 (2H, m), 5,31 (2H, s), 5,97 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dt, J <sub>d</sub> = 5,2, J <sub>t</sub> = 7,7 Hz), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,51-8,57 (2H, m), 12,56 (1H, s)
700	Ej. 661	ESI+: 460
701	Ej. 661	ESI+: 478

[Tabla 124]

Ej.	Sint.	Dat.
702	Ej. 661	ESI+: 496

		RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,52 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 8,9, 15,3 Hz), 3,22-3,38 (2H, m), 5,37 (2H, s), 5,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,9, 7,8 Hz), 7,22-7,33 (5H, m), 7,66 (1H, dc, J <sub>d</sub> = 5,1, J <sub>c</sub> = 9,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 0,9, 6,8 Hz), 12,20-12,70 (1H, a)
703	Ej. 661	ESI+: 466
704	Ej. 661	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,00-1,35 (5H, m), 1,62-1,77 (3H, m), 1,77-1,90 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,05-3,18 (1H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,96 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,55 (1H, s); ESI+: 466
705	Ej. 661	ESI+: 466 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,00-1,34 (5H, m), 1,62-1,77 (3H, m), 1,77-1,90 (3H, m), 2,50 (3H, s), 3,05-3,18 (1H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 8,46 (1H, dd, J = 0,9, 6,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,57 (1H, s)
706	Ej. 661	ESI+: 466 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,01-1,36 (5H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 1,78-1,91 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 9,1, 16,2 Hz), 3,23-3,42 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,73 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,06 (1H, dt, J <sub>d</sub> = 2,3, J <sub>t</sub> = 8,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,1, 9,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 5,3, 8,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 12,40-12,70 (1H, a)
707	Ej. 1	ESI+: 462
708	Ej. 1	ESI+: 492
709	Ej. 709	APCI/ESI+: 482
710	Ej. 710	ESI+: 532
711	Ej. 711	ESI+: 448
712	Ej. 712	ESI+: 480
713	Ej. 713	ESI+: 392
714	Ej. 714	ESI+: 496
715	Ej. 1	ESI+: 512

[Tabla 125]

Ej.	Sint.	Dat.
716	Ej. 1	RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,00-1,12 (2H, m), 1,15-1,38 (3H, m), 1,66-1,81 (3H, m), 1,94-2,10 (3H, m), 2,85 (3H, s), 3,04 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,68-5,74 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 8,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,67 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 6,8 Hz)
717	Ej. 1	ESI+: 478
718	Ej. 1	ESI+: 480
719	Ej. 1	ESI+: 454
720	Ej. 1	ESI+: 501
721	Ej. 1	ESI+: 409
722	Ej. 1	ESI+: 505
723	Ej. 1	ESI+: 498
724	Ej. 1	ESI+: 439
725	Ej. 1	ESI+: 450
726	Ej. 1	ESI+: 468
727	Ej. 1	ESI+: 505
728	Ej. 1	ESI+: 478

## ES 2 597 034 T3

729	Ej. 1	ESI+: 480
730	Ej. 1	ESI+: 480
731	Ej. 1	ESI+: 506
732	Ej. 1	ESI+: 506
733	Ej. 1	ESI+: 508
734	Ej. 1	ESI+: 476
735	Ej. 1	ESI+: 466
736	Ej. 1	ESI+: 528
737	Ej. 1	ESI+: 478
738	Ej. 1	ESI+: 464
739	Ej. 1	ESI+: 472
740	Ej. 1	ESI+:498
741	Ej. 1	ESI+: 464
742	Ej. 1	ESI+: 464

[Tabla 126]

Ej.	Sint.	Dat.
743	Ej. 1	ESI+: 464
744	Ej. 1	ESI+: 464
745	Ej. 1	ESI+: 528
746	Ej. 1	ESI+: 414
747	Ej. 1	ESI+: 437
748	Ej. 1	ESI+: 476
749	Ej. 1	ESI+: 492
750	Ej. 1	ESI+: 522
751	Ej. 1	ESI+: 522
752	Ej. 1	ESI+: 464
753	Ej. 1	ESI+: 494
754	Ej. 1	ESI+: 462
755	Ej. 1	ESI+: 466
756	Ej. 1	ESI+: 466
757	Ej. 1	APCI/ESI+: 392
758	Ej. 1	ESI+: 466 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,55 (3H, s), 4,11 (1H, c, J = 7,2 Hz), 4,74 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,32 (2H, s), 5,58 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,9, 7,7 Hz), 7,18-7,35 (6H, m), 7,59 (1H, tt, J = 6,7, 8,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 0,8, 6,8 Hz)
759	Ej. 1	ESI+: 466 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,53 (3H, s), 4,18 (1H, c, J = 6,4 Hz), 4,82 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,06 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,10 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,32 (2H, s), 5,45 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 0,9, 7,8 Hz), 7,19-7,40 (6H, m), 7,59 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 0,8, 6,7 Hz)
760	Ej. 1	ESI+: 468
761	Ej. 1	ESI+: 476

ES 2 597 034 T3

762	Ej. 1	ESI+: 496
763	Ej. 1	ESI+: 432

[Tabla 127]

Ej.	Sint.	Dat.
764	Ej. 1	ESI+: 482
765	Ej. 1	APCI/ESI+: 509
766	Ej. 1	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,37 (4H, d, J = 5,3 Hz), 2,63 (3H, s), 4,04-4,12 (2H, m), 4,69 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,31 (2H, s), 6,87 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 0,7, 7,7 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,37 (2H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 0,8, 6,9 Hz)
767	Ej. 1	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,12 (2H, dd, J = 6,0,14,2 Hz), 2,57 (3H, s), 2,64 (2H, dd, J = 6,2, 14,2 Hz), 4,10-4,18 (2H, m), 4,62 (2H, d, J = 4,3 Hz), 5,31 (2H, s), 6,89 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 1,1, 8,4 Hz), 7,59 (1H, tt, J = 6,7, 8,4 Hz), 8,19 (1H, s), 8,37 (1H, dd, J = 0,8, 6,9 Hz)
768	Ej. 1	ESI+: 492
769	Ej. 1	ESI+: 462
770	Ej. 1	ESI+: 462
771	Ej. 1	ESI+: 432
772	Ej. 1	ESI+: 390 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,35 (6H, s), 2,49 (3H, s), 3,52 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (2H, s), 6,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 0,9, 7,7 Hz), 7,14 (1H, s), 7,23 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz)
773	Ej. 1	ESI+: 404
774	Ej. 709	ESI+: 451
775	Ej. 1	ESI+: 418
776	Ej. 1	ESI+: 376
777	Ej. 1	ESI+: 390
778	Ej. 1	ESI+: 404

[Tabla 128]

Ej.	Sint.	Dat.
779	Ej. 1	ESI+: 402
780	Ej. 1	ESI+: 494
781	Ej. 1	APCI/ESI+: 478
782	Ej. 1	ESI+: 468
783	Ej. 1	ESI+: 468
784	Ej. 1	ESI+: 480
785	Ej. 1	ESI+: 480
786	Ej. 1	ESI+: 480
787	Ej. 1	ESI+: 480
788	Ej. 1	ESI+: 508
789	Ej. 1	ESI+: 452
790	Ej. 1	ESI+: 452

ES 2 597 034 T3

791	Ej. 1	ESI+: 480
792	Ej. 1	ESI+: 508
793	Ej. 1	ESI+: 424
794	Ej. 1	ESI+: 493
795	Ej. 1	ESI+: 493
796	Ej. 1	ESI+: 439
797	Ej. 1	ESI+: 466 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,55 (3H, s), 4,15-4,22 (1H, m), 4,82 (1H, s a), 5,04-5,12 (2H, m), 5,41 (2H, s), 5,45 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,92-7,01 (2H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,42-7,54 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 1,0, 6,6 Hz)
798	Ej. 1	ESI+: 448 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,54 (3H, s), 4,15-4,22 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,03-5,13 (2H, m), 5,34 (2H, s), 5,45 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,92-7,00 (2H, m), 7,25-7,40 (6H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,63 (1H, dt, Jd = 1,7 Hz, Jt = 7,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,1, 6,6 Hz)
799	Ej. 1, 16	ESI+: 383
800	Ej. 1, 16	ESI+: 432
801	Ej. 1, 16	ESI+: 450

[Tabla 128-1]

Ej.	Sint.	Dat.
802	Ej. 1, 16	ESI+: 450
803	Ej. 1, 16	ESI+: 468
804	Ej. 1, 16	ESI+: 468
805	Ej. 1, 16	ESI+: 438
806	Ej. 1, 16	ESI+: 456
807	Ej. 1, 16	ESI+: 474
808	Ej. 1, 16	ESI+: 474
808	Ej. 1, 16	ESI+: 474
809	Ej. 1, 16	ESI+: 468
810	Ej. 1, 16	ESI+: 464
811	Ej. 11	ESI+: 462
812	Ej. 12	ESI+: 456

[Tabla 129]

Ej.	Sint.	Dat.
813	Ej. 12	ESI+: 472
814	Ej. 12	ESI+: 442
815	Ej. 12	ESI+: 472
816	Ej. 12	ESI+: 452
817	Ej. 14	ESI+: 464
818	Ej. 16	ESI+: 466
819	Ej. 27, 16	ESI+: 441
820	Ej. 31	ESI+: 438
821	Ej. 31,	ESI+: 506

ES 2 597 034 T3

	EjP. 5, Ej. 16	
822	Ej. 5	ESI+: 401
823	Ej. 6	ESI+: 549
824	Ej. 661	ESI+: 448
825	Ej. 661	ESI+: 448
826	Ej. 661	ESI+: 448
827	Ej. 709	APCI/ESI+: 482
828	Ej. 709	ESI+: 450
829	Ej. 709	ESI+: 468 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,67 (3H, s), 3,98 (4H, d, J = 5,5 Hz), 5,05 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,41 (2H, s), 6,90 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 0,8, 7,7 Hz), 7,21 (1H, tt, J = 1,2, 7,3 Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 7,40-7,54 (5H, m), 7,62 (1H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz)
830	Ej. 709	ESI+: 486
831	Ej. 709	APCI/ESI+: 482
832	Ej. 709	APCI/ESI+: 469
833	Ej. 709	ESI+: 494
834	Ej. 709	APCI/ESI+: 469 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,70 (3H, s), 3,99 (2H, dd, J = 6,2, 10,9 Hz), 4,21 (2H, dd, J = 5,4, 10,9 Hz), 4,94 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,32 (2H, s), 6,94 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,8, 7,8 Hz), 7,19-7,31 (3H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,79 (1H, dt, J <sub>d</sub> = 1,8 Hz, J <sub>t</sub> = 7,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,53 (1H, ddd, J = 0,9, 1,8, 4,9 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz)

[Tabla 130]

Ej.	Sint.	Dat.
835	Ej. 713	ESI+: 406
836	Ej. 8	APCI/ESI+: 522
837	Ej. 8	APCI/ESI+: 522
838	Ej. 8	APCI/ESI+: 522
839	Ej. 8	ESI+: 534
840	Ej. 8	APCI/ESI+: 509
841	Ej. 8	ESI+: 496
842	Ej. 8	ESI+: 484
843	EjP. 12, Ej. 8	ESI+: 490
844	EjP. 12, Ej. 8	ESI+: 508
845	EjP. 12, Ej. 8	ESI+: 526
846	EjP. 165	ESI+: 464
847	EjP. 5	ESI+: 437
848	EjP. 5	ESI+: 464
849	EjP. 5	ESI+: 466
850	EjP. 5	ESI+: 440
851	EjP. 5	ESI+: 484
852	EjP. 5	ESI+: 491
853	EjP. 5	ESI+: 436
854	EjP. 5	ESI+: 440

ES 2 597 034 T3

855	EjP. 5	ESI+: 464
856	EjP. 5	ESI+: 491
857	EjP. 5	ESI+: 494
858	EjP. 5	ESI+: 466
859	EjP. 5	ESI+: 492
860	EjP. 5	ESI+: 492
861	EjP. 5	ESI+: 480
862	EjP. 5	ESI+: 448
863	EjP. 5	ESI+: 462
864	EjP. 5	ESI+: 452
865	EjP. 5	ESI+: 450
866	EjP. 5	ESI+: 458
867	EjP. 5	ESI+: 464
868	EjP. 5	ESI+: 450

[Tabla 131]

Ej.	Sint.	Dat.
869	EjP. 5	ESI+: 450
870	EjP. 5	ESI+: 450
871	EjP. 5	ESI+: 450
872	EjP. 5	ESI+: 400
873	EjP. 5	ESI+: 462
874	EjP. 5	ESI+: 423
875	EjP. 5	ESI+: 478
876	EjP. 5	ESI+: 494
877	EjP. 5	ESI+: 480
878	EjP. 5	ESI+: 450
879	EjP. 5	ESI+: 448
880	EjP. 5	ESI+: 448
881	EjP. 5	ESI+: 480
882	EjP. 5	ESI+: 466
883	EjP. 5	ESI+: 450 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,00-1,33 (5H, m), 1,62-1,90 (6H, m), 1,72 (6H, s), 2,65 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 0,9, 7,7 Hz), 6,81 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dc, Jd = 7,9 Hz, Jc = 1,0 Hz), 7,78 (1H, dt, Jd = 7,8 Hz, Jt = 1,2 Hz), 8,05 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J = 0,9, 6,7 Hz), 12,70-13,00 (1H, a)
884	EjP. 5	ESI+: 494
885	EjP. 5, Ej. 16	ESI+: 494
886	Ej. 709	ESI+: 469
887	Ej. 1	ESI+: 491
888	Ej. 1	EST+: 509
889	Ej. 1	ESI+: 392
890	Ej. 1	ESI+: 392

891	Ej. 1	ESI+: 362
892	Ej. 709	ESI+: 451

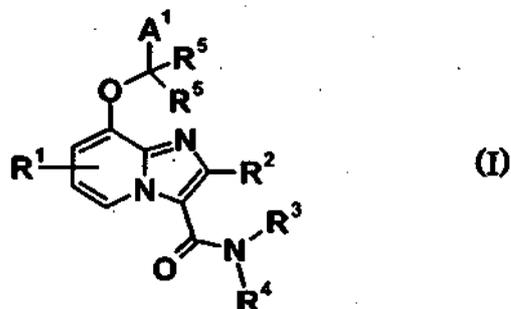
**Aplicabilidad industrial**

- 5 El compuesto de fórmula (I) posee activación de GCs y se puede usar como ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares relacionadas con GCs, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedades arteriales periféricas, así como claudicación intermitente e isquemia crítica de extremidades causadas por las enfermedades arteriales periféricas mencionadas anteriormente, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía, disfunción sexual, hipertensión pulmonar o similares.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



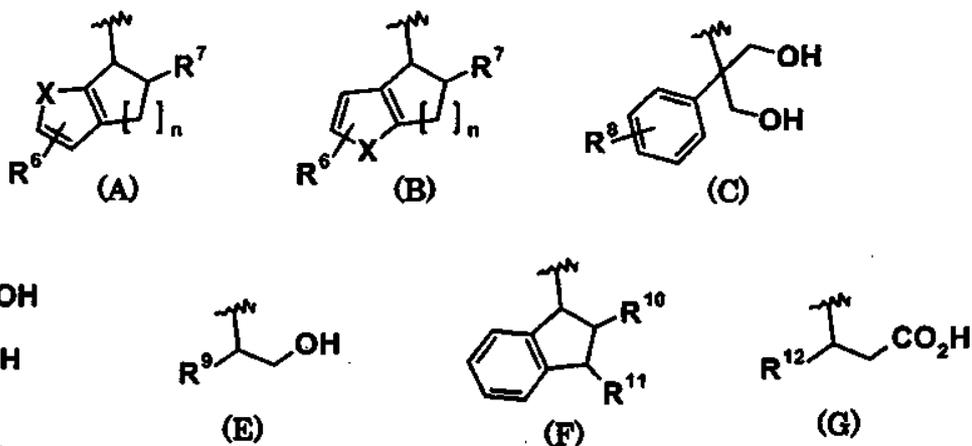
5

en la que:

- 10 A<sup>1</sup> es ciclohexilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F;  
 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es R<sup>0</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada R<sup>5</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup>;  
 15 Y es alquileo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>2</sup>;  
 el Grupo G<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>H y -OH;  
 A<sup>2</sup> es H, cicloalquilo, piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub> y -CO<sub>2</sub>H;  
 A<sup>3</sup> es cicloalquilo seleccionado entre ciclopentilo, indanilo, dihidrociclopentatienilo, dihidrociclopentafuranilo y dihidrociclopentapirrolilo, estando estos grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo  
 20 seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>, o A<sup>3</sup> es piperidilo o pirrolidilo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el Grupo G<sup>1</sup>;  
 el Grupo G<sup>1</sup> es R<sup>0</sup>, halógeno, -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -NO<sub>2</sub>, fenilo y -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; y  
 cada R<sup>0</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

25

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A<sup>1</sup> es ciclohexilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 2,3,6-trifluorofenilo, y R<sup>4</sup> es un grupo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F) y (G):



30

en las que:

- 35 R<sup>6</sup> es H, halógeno o R<sup>0</sup>;  
 R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> o -NO<sub>2</sub>;  
 X es NH, NR<sup>0</sup>, O, S, o -HC=CH-;  
 n es 1;

R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
Z es piridilo;

R<sup>9</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> es H o -OH;

R<sup>11</sup> es H o -OH; y

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo o fenilo.

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A<sup>1</sup> es 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es F y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (C) o la fórmula (D).

5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que A<sup>1</sup> es ciclohexilo o 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (A) o la fórmula (B), X es -HC=CH-, R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (E).

7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (F).

8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es un grupo representado por la fórmula (G).

9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo o una sal del mismo:

ácido (3S)-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-3-fenilpropanoico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
ácido (1R,2S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-metilindano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-5-fluoroindano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
ácido (1R,2S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-7-fluoroindano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-4-metilindano-2-carboxílico,  
ácido (1S,2R)-1-({[2-metil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)indano-2-carboxílico,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1,3-dihidroxi-2-(piridin-2-il)propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-2-propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
N-(1,3-dihidroxi-2-fenilpropan-2-il)-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.

10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo o una sal del mismo:

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
N-[(1R,2S,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-

- carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y  
 5 N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.
11. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo o una sal del mismo:  
 10
- 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1r,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-fenilciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-fenilciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 15 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, ácido (3R)-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-5-metilhexanoico, 8-(ciclohexilmetoxi)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
 20 ácido 3-[(1S)-1-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico, 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, ácido (3R)-4-ciclobutil-3-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)butanoico,  
 25 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-1-sulfamoilpiperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, y 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de prevención o tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial periférica oclusiva, claudicación intermitente, isquemia crítica de extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.