

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 744**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2014 PCT/EP2014/061523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2014 E 14727828 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 3004094**

54 Título: **Imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-arilo y su uso**

30 Prioridad:

**04.06.2013 EP 13170371**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;  
FOLLMANN, MARKUS;  
HARTUNG, INGO;  
BUCHGRABER, PHILIPP;  
GROMOV, ALEXEY;  
LINDNER, NIELS;  
WUNDER, FRANK;  
STASCH, JOHANNES-PETER;  
REDLICH, GORDEN y  
LI, VOLKHART MIN-JIAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 625 744 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

Imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-arilo y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-arilo, a procedimientos para su preparación, a su uso en solitario o en combinaciones para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamífero es el guanósín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con monóxido de nitrógeno (NO) que se libera del endotelio y que transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanósín trifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta la fecha de esta familia se pueden clasificar en dos grupos tanto por características estructurales como por el tipo de los ligandos: las guanilato ciclasas en partículas, estimulables por péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles, estimulables por NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen, muy probablemente, un hemo por heterodímero que es una parte del centro regulador. Esto tiene una importancia central para el mecanismo de activación. El NO se puede unir al átomo de hierro del hemo y aumentar así claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones sin hemo no se pueden estimular por NO. También el monóxido de carbono (CO) es capaz de unirse al átomo central de hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que la de por NO.

Debido a la formación de GMPc y la regulación resultante de esto de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteínas cinasas, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células del músculo liso, la agregación y adhesión plaquetaria, la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos que se han mencionado anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, una activación de las plaquetas, una mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, ictus y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que tenga como objetivo influir en la ruta de señalización de GMPc en el organismo para tales enfermedades es un enfoque prometedor a causa de la alta eficiencia y los escasos efectos secundarios esperables.

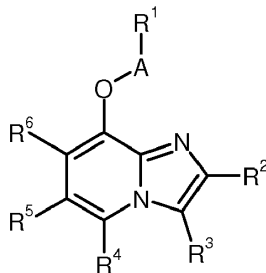
Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora en exclusiva compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Este se forma por bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble atacando el átomo central de hierro del hemo. Aparte de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancias se incluye entre las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento.

En los últimos años se han descrito algunas sustancias que estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble, es decir, sin previa liberación de NO, tales como por ejemplo 3-(5'-hidroxi-metil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1; Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg y col., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone y col., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu y col., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587] así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223).

Están descritos entre otros en los documentos EP 0266 890-A1, WO 89/03833-A1, JP 01258674-A [compárese con Chem. Abstr. 112: 178 986], WO 96/34866 A1, EP 1277754-A1, WO 2001/096335, WO 2006/015737-A1, WO 2006/135667, WO 2008/008 539-A2, WO 2008/082 490-A2, WO 2008/134553 A1, WO 2010/030538-A2, WO 2011/113606-A1 y WO 2012/165399 A1, distintos derivados de imidazo[1,2-a]piridina que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades.

El objetivo de la presente invención era facilitar nuevas sustancias que actuaran como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y que fuesen adecuadas como tales para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

A se refiere a CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> se refiere a cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o piridilo,

5 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), estando sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y difluorometoxi,

y

10 estando sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> se refieren a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R<sup>3</sup> se refiere a fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

15 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquiltio-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, trifluorometoxi, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

20 pudiendo estar sustituido amino con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo y metoxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

y en la que

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

30 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

35 en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes flúor,

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40 en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,

y

en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y trifluorometilo,

45 en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo e hidroxilo-carbonilo,

en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazol-5-ilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo metilo, etilo y flúor,

en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
y

con la condición de que cuando heteroarilo de 5 a 10 miembros se refiere a piridilo, piridilo no puede estar sustituido con amino

5 R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), difluorometoxi, difluorometilo, trifluorometilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o halógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

10 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención, sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También quedan comprendidas las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas en sí, sin embargo se pueden usar por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

30 Se denominan solvatos en el marco de la invención a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención los hidratos.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención, en función de su estructura, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales o dado el caso también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, inclusive los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios; para esto se usan preferentemente procedimientos de cromatografía, en particular la cromatografía HPLC en fase acuiral o quiral.

40 Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

45 La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. En este sentido, por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención, se entiende un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha reemplazado por otro átomo del mismo número de orden, sin embargo con otra masa atómica que la masa atómica que se presenta habitualmente o sobre toda la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>131</sup>I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para examinar el mecanismo de acción o la distribución de principios activos en el organismo; a causa de la capacidad de preparación y de detección relativamente sencilla son adecuados para esto en particular compuestos

marcados con isótopos de  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ . Además, la incorporación de isótopos, tales como por ejemplo de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis eficaz necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar por tanto, dado el caso, también una forma de realización preferente de la presente invención. Se pueden preparar variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención según los procedimientos conocidos por el experto en la materia, así por ejemplo según los procedimientos descritos a continuación y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización al emplearse las modificaciones isotópicas correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado a menos que se especifique de otro modo:

Alquilo se refiere en el marco de la invención a un resto alquilo lineal o ramificado con la cantidad respectivamente indicada de átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo.

Cicloalquilo o carbociclo se refiere en el marco de la invención a un resto alquilo saturado monocíclico con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi se refiere en el marco de la invención a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi y terc-butoxi.

Alcoxicarbonilo se refiere en el marco de la invención a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Alquilsulfonilo se refiere en el marco de la invención a un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Un heterociclo de 4 a 7 miembros se refiere en el marco de la invención a un heterociclo saturado monocíclico con en total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o  $\text{SO}_2$  y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

Heteroarilo se refiere en el marco de la invención a un heterociclo aromático (compuesto heteroaromático) monocíclico con en total de 5 a 10 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolo, tienilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, imidazolilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino y triazino.

Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

En la fórmula del grupo que se puede referir a  $\text{R}^3$  o  $\text{R}^1$ , el punto final de la línea en la que se encuentran los signos \*, # o ## no se refiere a un átomo de carbono o a un grupo  $\text{CH}_2$ , sino que es parte del enlace al átomo en cada caso indicado al cual está unido  $\text{R}^3$  o  $\text{R}^1$ .

Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar mono- o polisustituidos. En el marco de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparezcan varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos.

En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" abarca una inhibición, ralentización, detención, mitigación, debilitamiento, limitación, reducción, supresión, represión o curación de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, del desarrollo, de la evolución o de la progresión de tales afecciones y/o síntomas de tales afecciones. El término "terapia" se entiende en este sentido como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos “prevención”, “profilaxis” o “evitación” se usan de forma sinónima en el marco de la presente invención e indican la prevención o reducción del riesgo de adquirir, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o una alteración de la salud, un desarrollo o una progresión de tales afecciones y/o los síntomas de tales afecciones.

- 5 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o una alteración de la salud se puede realizar parcial o completamente.

En el marco de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

A se refiere a  $\text{CH}_2$  o  $\text{CD}_2$ ,

- 10  $\text{R}^1$  se refiere a ciclohexilo, fenilo o piridilo, estando sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bromo, cloro, ciano y metilo y estando sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano y metilo,

- 15  $\text{R}^2$  se refieren a alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), ciclopropilo o trifluorometilo,

- $\text{R}^3$  se refiere a fenilo pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, hidroxicarbonilo,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ , alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfonilo, alquiltio- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo y cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ),

- 20 en la que alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo trifluorometoxi, alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ , alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

- 25 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfonilo y metoxi-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),

en la que cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

y en la que

- 30  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_5$ ) o se refieren a heteroarilo de 5 miembros, estando sustituido heteroarilo de 5 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cloro, ciano, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), amino, alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, hidroxicarbonilo,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ),

- 35 en la que alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, hidroxicarbonilo,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ , alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfonilo, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

- 40 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes flúor,

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, cloro y metilo,

en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,

en la que

- 45  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ) y en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo, pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo metilo, etilo y flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo flúor, metilo, etilo, alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo e hidroxicarbonilo

- 50 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, etoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o difluorometilo,

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o flúor,

5 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

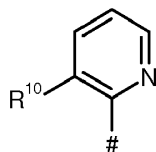
A se refiere a CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> se refiere a ciclohexilo o fenilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

10 o

se refiere a un grupo piridilo de fórmula



en la que

# se refiere al punto de enlace a A

15 y

R<sup>10</sup> se refiere a flúor,

R<sup>2</sup> se refiere a metilo o etilo

R<sup>3</sup> se refiere a fenilo,

20

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, bromo, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, etilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, amino, hidroxicarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciclobutilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo trifluorometoxi, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, etoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

25

en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y metoxietilo,

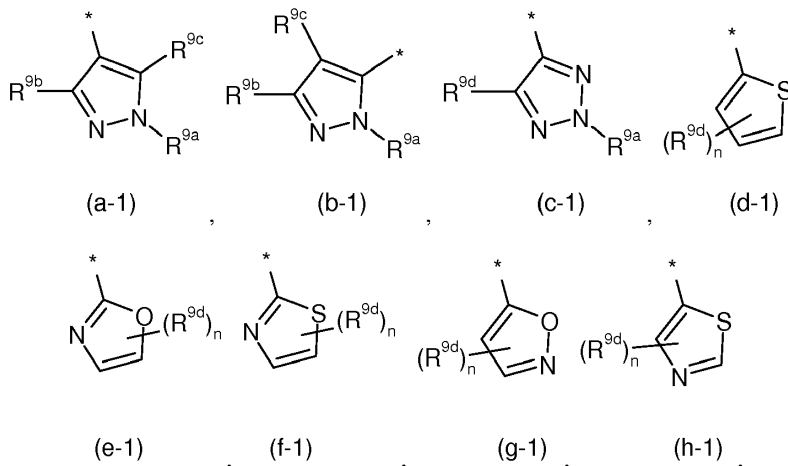
en la que ciclobutilo puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

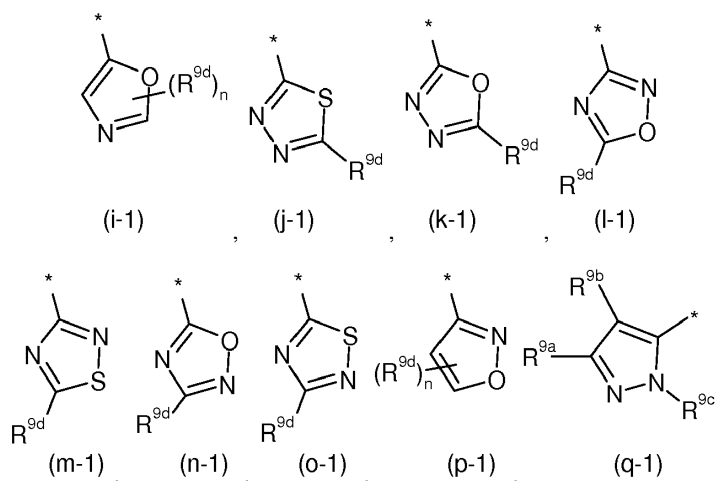
en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,

y en la que

30

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo o se refieren a un grupo de fórmula





en la que

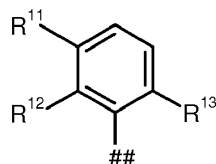
- 5 \* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,  
n se refiere a un número 1 o 2,  
R<sup>9a</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, piridilo o ciclopropilo,  
pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, fenilo, piridilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,  
10 en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,  
en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,  
15 en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,  
y  
en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo,  
pudiendo estar sustituido ciclopropilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e hidroxicarbonilo,  
20 pudiendo estar sustituido fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,  
y en la que  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,  
R<sup>9b</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
R<sup>9c</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
25 R<sup>9d</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, metoxi, etoxi, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo o ciclopropilo,  
pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo trifluorometilo difluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 2-oxopirrolidin-1-ilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1H-1,2,4-triazolilo, hidroxilo y amino,  
30 en la que 1H-1,2,4-triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,  
y  
en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
pudiendo estar sustituido amino con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
35 pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazolilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo, y en la que  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,  
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,  
R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, difluorometilo o ciclopropilo,  
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,  
40 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.



En el marco de la presente invención se prefieren en particular compuestos de fórmula (I) en la que

- A se refiere a CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> se refiere a ciclohexilo,  
 o  
 se refiere a un grupo fenilo de fórmula

5

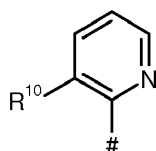


en la que

## se refiere al punto de enlace a A,  
 y

- R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno o flúor,  
 con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno  
 o  
 se refiere a un grupo piridilo de fórmula

10



- en la que

# se refiere al punto de enlace a A,  
 y

- R<sup>10</sup> se refiere a flúor,  
 R<sup>2</sup> se refiere a metilo o etilo,  
 R<sup>3</sup> se refiere a fenilo,  
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, cloro, ciano, amino, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, piperidinilo y ciclobutilo,

20

en la que metilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

- en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo y metoxietilo,

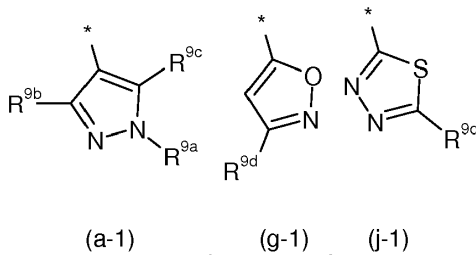
25

en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,

30

en la que ciclobutilo está sustituido con amino,  
 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo, o se refiere a un grupo de fórmula



- en la que  
 \* se refiere al punto de enlace a la imidazopyridina,  
 R<sup>9a</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, piridilo o ciclopropilo,

35

5 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metil-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxycarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, piridilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxi, amino, ciclopropilo, ciclobutilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo o azetidina,

en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,

en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxi,

y

en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo,

15 pudiendo estar sustituido ciclopropilo con metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o hidroxycarbonilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

R<sup>9b</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

R<sup>9c</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

R<sup>9d</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, metoxi, etoxi, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxycarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo o ciclopropilo,

20 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo trifluorometilo, difluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 2-oxopirrolidin-1-ilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1H-1,2,4-triazolilo, hidroxi y amino,

en la que 1H-1,2,4-triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

y

25 en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

pudiendo estar sustituido amino con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazolilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo

y en la que

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, difluorometilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

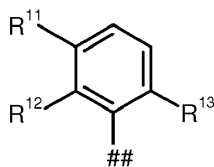
35 En el marco de la presente invención también son particularmente preferentes compuestos de fórmula (I) en la que

A se refiere a CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> se refiere a ciclohexilo,

o

se refiere a un grupo fenilo de fórmula



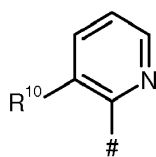
40 en la que

## se refiere al punto de enlace a A y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno o flúor con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

o

45 se refiere a un grupo piridilo de fórmula



en la que

# se refiere al punto de enlace a A,  
y

5 R<sup>10</sup> se refiere a flúor,  
R<sup>2</sup> se refiere a metilo,  
R<sup>3</sup> se refiere a fenilo,  
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, cloro, ciano, amino, metilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, piperidinilo y ciclobutilo,

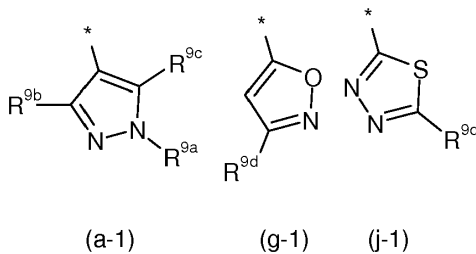
10 en la que metilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo y metoxietilo,

15 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,  
en la que ciclobutilo está sustituido con amino,  
y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo o ciclopropilo o se refiere a un grupo de fórmula

20



en la que

\* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,  
R<sup>9a</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

25 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con flúor, ciano, metoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metilsulfonilo, fenilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxilo, amino, ciclopropilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo o azetidina,

en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo,

30 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

en la que azetidina está sustituida con hidroxilo,

en la que piperazinilo está sustituido con metilo,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo o ciclopropilo,

35

y

estando sustituido ciclopropilo con metoxicarbonilo o hidroxicarbonilo,

R<sup>9b</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>9c</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>9d</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40 estando sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con amino o hidroxilo,

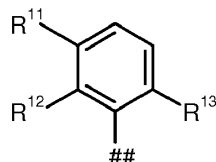
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, cloro o metilo,  
 R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

5 R<sup>1</sup> se refiere a un grupo fenilo de fórmula



en la que

## se refiere al punto de enlace a A

y

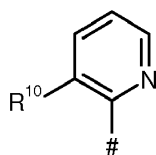
10 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno o flúor

con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> se refiere a un grupo piridilo de fórmula



15

en la que

# se refiere al punto de enlace a A

y

R<sup>10</sup> se refiere a flúor,

20 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

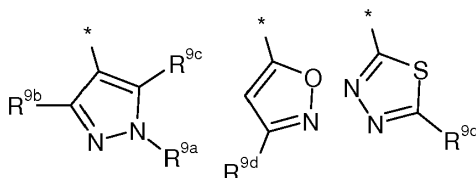
En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>2</sup> se refiere a metilo

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

25 R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula



(a-1)

(g-1)

(j-1)

en la que

\* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,

R<sup>9a</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

30 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con flúor, ciano, metoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metilsulfonilo, fenilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxilo, amino, ciclopropilo,

morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo o azetidina,

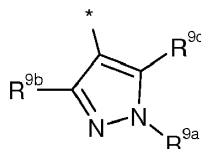
en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo,  
 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,  
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,  
 en la que azetidina está sustituida con hidroxilo,  
 en la que piperazinilo está sustituido con metilo,  
 y

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo o ciclopropilo, y estando sustituido ciclopropilo con metoxicarbonilo o hidroxicarbonilo,

R<sup>9b</sup> se refiere a hidrógeno,  
 R<sup>9c</sup> se refiere a hidrógeno,  
 R<sup>9d</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 estando sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con amino o hidroxilo,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula

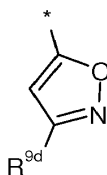


(a-1)

en la que  
 \* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,  
 R<sup>9b</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 estando sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con hidroxilo o amino,  
 R<sup>9c</sup> se refiere a hidrógeno,  
 R<sup>9d</sup> se refiere a hidrógeno

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula

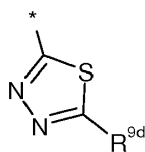


(g-1)

en la que  
 \* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,  
 R<sup>9d</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 estando sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con hidroxilo o amino,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula



(j-1)

en la que

\* se refiere al punto de enlace a la imidazopiridina,

R<sup>9d</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

estando sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con hidroxilo o amino,

5

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, difluorometilo o ciclopropilo,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

10 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, cloro o metilo

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

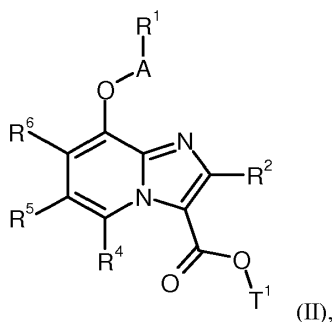
Las definiciones de restos indicadas en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos en particular se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

15

Se prefieren en particular combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque

20 Se hace reaccionar [A] un compuesto de fórmula (II)

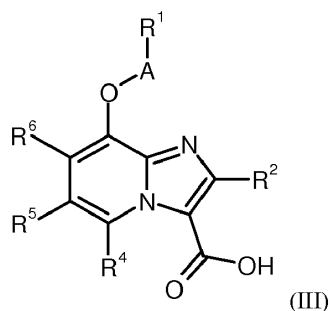


(II),

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y

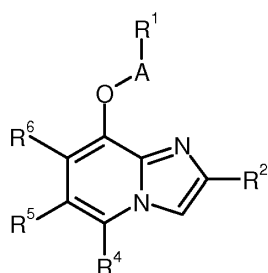
T<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo

en un disolvente inerte en presencia de una base o ácido adecuado hasta dar un ácido carboxílico de fórmula (III)



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

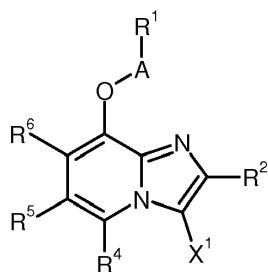
[A] y se hacen reaccionar los mismos a continuación en presencia de un ácido adecuado hasta dar una imidazo[1,2-a]piridina de fórmula (IV)



5

(IV),

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y después este se convierte con un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (V)

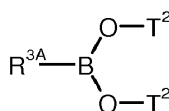


(V),

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y

10 X<sup>1</sup> se refiere a cloro, bromo o yodo

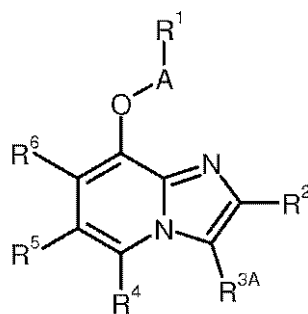
y el mismo se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de fórmula (VI),



(VI),

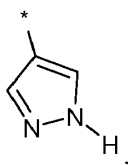
en la que

15 R<sup>3A</sup> tiene los significados que se han indicado anteriormente para R<sup>3</sup> y  
 T<sup>2</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o los dos restos T<sup>2</sup> forman juntos un puente -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 hasta dar un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A),

y a continuación en el caso de que R<sup>3A</sup> se refiera a



(VII),

5 estos compuestos se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que

X<sup>1</sup> se refiere a un grupo saliente adecuado, en particular, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato

y

10 R<sup>14</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

15 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, 1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina

en la que 1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

20 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo, y en la que

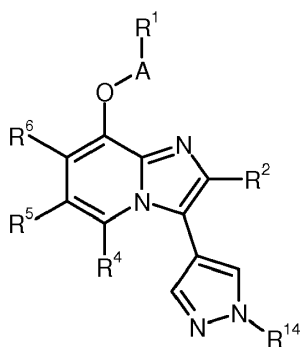
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se refieren en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo o ciclopropilo

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un carbociclo de 3 a 5 miembros

25 hasta dar un compuesto de fórmula (I-B)

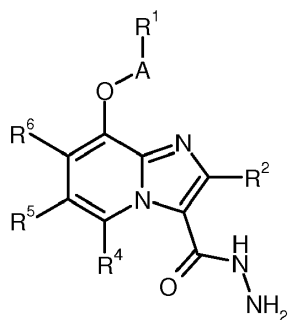




(I-B),

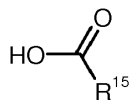
5 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>14</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y a continuación se escinden los grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de la fórmula (I) dado el caso se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales o

[B] un compuesto de fórmula (II) en presencia de hidrazina hidrato se convierte en un compuesto de fórmula (IX)



(IX),

10 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y el mismo a continuación se convierte en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con un ácido carboxílico de fórmula (X)

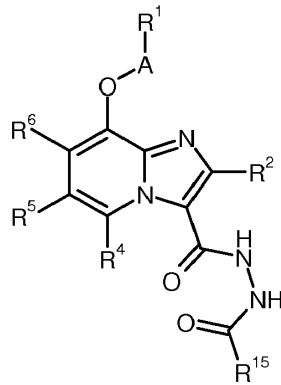


(X),

en la que R<sup>15</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

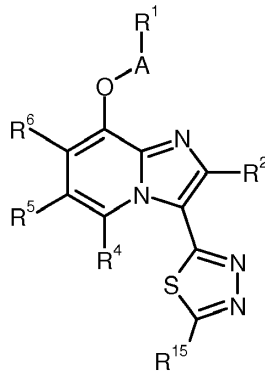
15 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo trifluorometilo, difluorometilo, hidroxilo y amino

hasta dar un compuesto de fórmula (XI),



(XI),

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>15</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y este compuesto se convierte a continuación con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson] en un compuesto de fórmula (I-C)



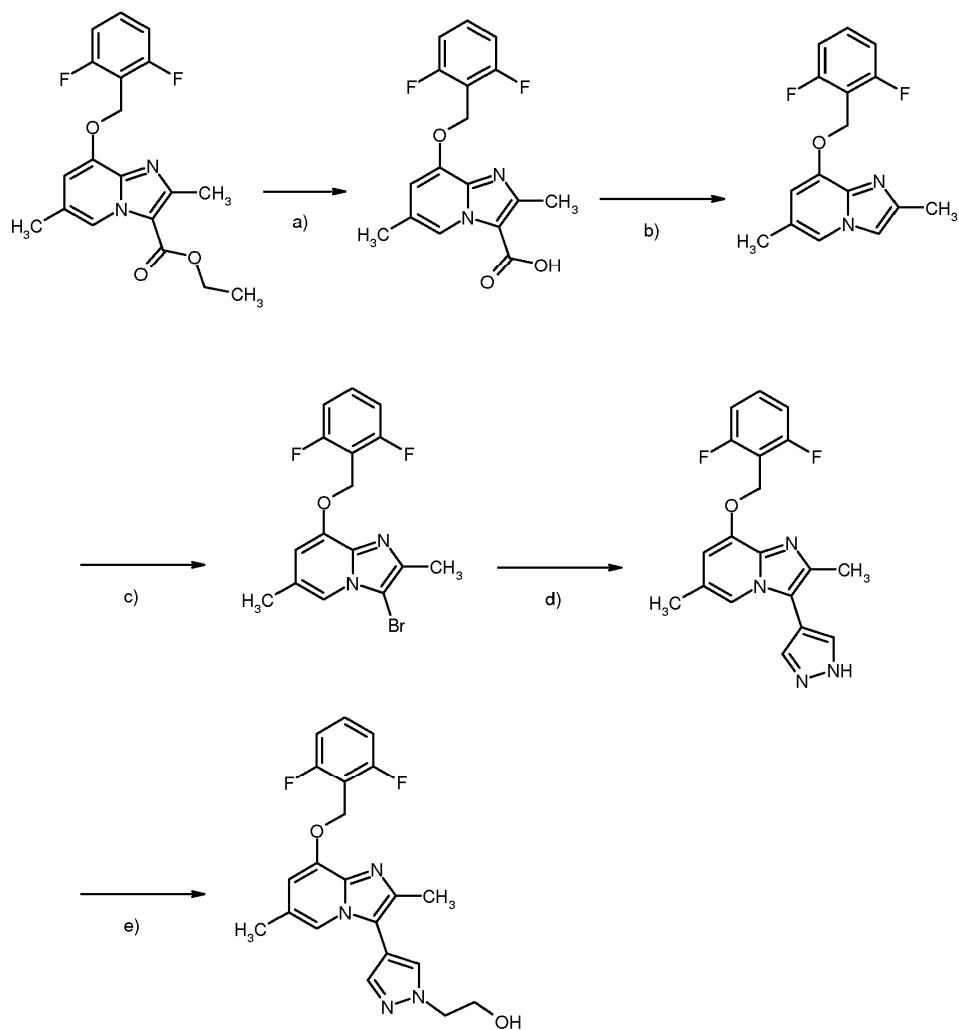
(I-C),

5 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>15</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se escinden los grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 Los compuestos de fórmulas (I-A) (I-B) y (I-C) forman un subconjunto de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I).

Los procedimientos de preparación descritos se pueden aclarar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis (Esquemas 1 y 2):

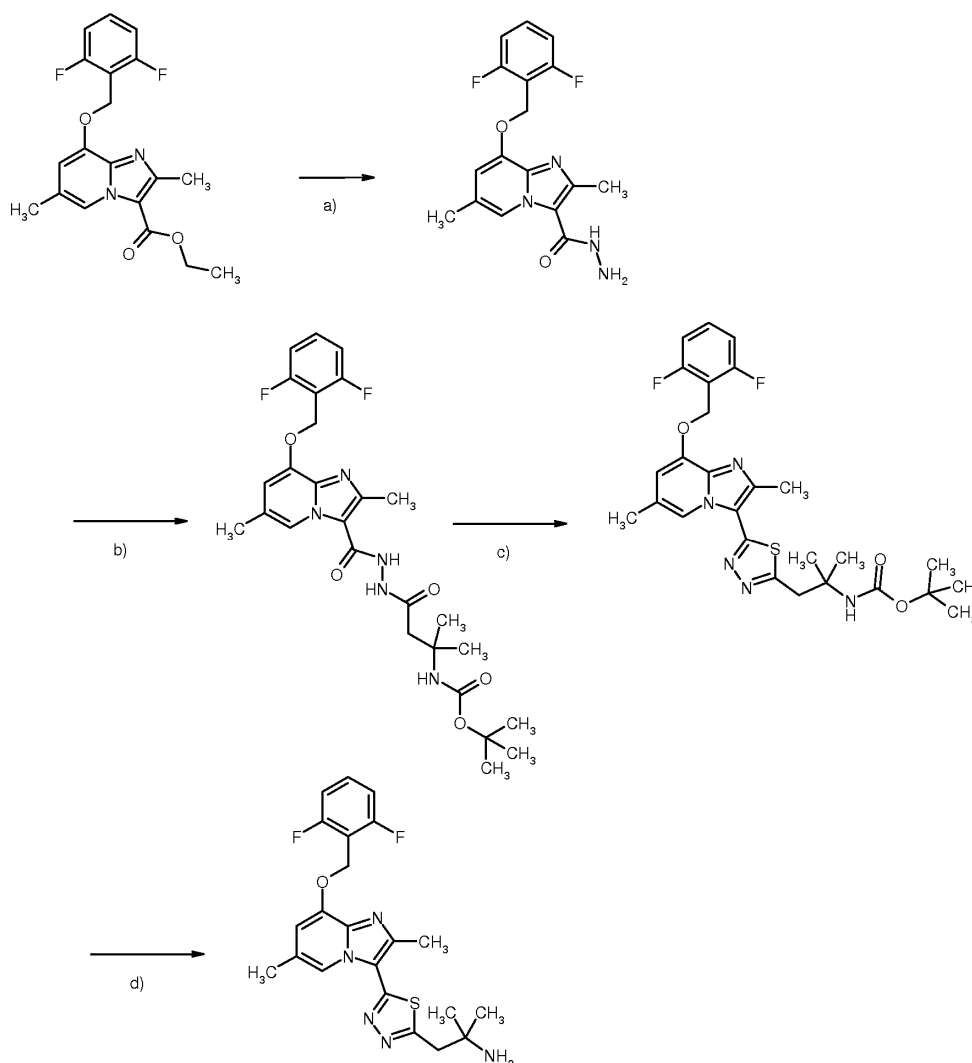
Esquema 1



[a): hidróxido de litio, THF/metanol/H<sub>2</sub>O, TA; b): ácido clorhídrico 6 N, 100 °C; c): N-bromosuccinimida, etanol, TA; d): ácido 1H-pirazol-4-ilborónico o ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico, bis(tri-terc-butilfosfin)paladio(0), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, etanol/agua/tolueno, 120 °C; e): carbonato de cesio, yoduro de potasio, yodoetanol, DMF, 70 °C].

5

Esquema 2



[a): hidrazina hidratado, etanol, 80 °C; b): ácido 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico, EDCI, HOBT, DMF, TA; c): 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson], THF, 100 °C microondas; d): TFA, diclorometano, TA].

- 5 Los compuestos de fórmulas (VI), (VIII) y (X) están disponibles en el mercado, se conocen por la bibliografía o se pueden preparar en analogía a procedimientos conocidos por la bibliografía.

La hidrólisis del grupo éster T<sup>1</sup> de los compuestos de fórmula (II) se realiza según procedimientos habituales al tratarse los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en el último caso las sales que se producen en primer lugar mediante el tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres de terc-butilo se realiza la escisión de éster preferentemente con ácidos. En el caso de los ésteres de bencilo se realiza la escisión de éster preferentemente hidrogenolíticamente con paladio sobre carbón activo o níquel Raney. Como disolventes inertes son adecuados para esta reacción agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A estos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol o éteres tales como éter de dietilo, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, dioxano o dimetil éter de glicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se emplean preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahydrofurano, metanol y/o etanol.

Como bases para la hidrólisis de éster son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como por ejemplo hidróxido de sodio, litio, potasio o bario o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren en particular hidróxido de sodio o litio.

Como ácidos son adecuados para la escisión de éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido

toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de terc-butilo y ácido clorhídrico en el caso de los ésteres de metilo.

5 La escisión de éster se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, preferentemente a +0 °C a +50 °C.

Las reacciones mencionadas se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja en cada caso a presión normal.

Un disolvente adecuado para la etapa de procedimiento (III) → (IV) es agua.

10 Son ácidos adecuados para la etapa de procedimiento (III) → (IV) cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ... o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Preferentemente se usa ácido clorhídrico.

La descarboxilación (III) → (IV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +100 °C, preferentemente a 75 °C a +100 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

15 Como disolventes son adecuados para la etapa de procedimiento (IV) → (V) alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol o éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de glicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se emplean metanol y/o etanol.

20 Como fuente de halógeno en la reacción (IV) → (V) son adecuados por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodo-succinimida, cloro, bromo o yodo. Preferentemente se usa N-bromosuccinimida.

La reacción (IV) → (V) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de + 20 °C a +100 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +80 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

25 La etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I-A) se realiza en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol u otros disolventes tales como 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, tolueno o incluso agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere metanol, etanol, tolueno y agua.

30 Dado el caso se puede realizar la reacción (V) + (VI) → (I-A) en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre adecuado. Como catalizador de paladio es adecuado por ejemplo acetato de paladio(II), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio(0), bis(tri-terc-butil-fosina)paladio(0), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II), cloruro de bis-(acetonitrilo)-paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y complejos correspondientes de diclorometano, dado el caso junto con ligandos de fosfano adicionales tales como por ejemplo (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenil(SPHOS), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), éter de bis(2-fenil-fosfinofenil) (DPEphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [compárese por ejemplo con Hassan J. y col., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)].

35 La reacción (V) + (VI) → (I-A) se realiza dado el caso en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta reacción las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos de metal alcalino tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, metanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amina de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®) o fosfato de potasio. Preferentemente se usa fosfato de potasio.

40 La reacción (V) + (VI) → (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente a +100 °C a +150 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

45 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IA) + (VIII) → (IB) por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como acetona, metiletacetona, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,

55

dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

5 Como bases para la etapa de procedimiento (I-A) + (VIII) → (I-B) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos de metal alcalino tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio dado el caso con adición de un yoduro de metal alcalino tal como por ejemplo yoduro de sodio o yoduro de potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butolato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio, amidas  
10 tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se prefiere carbonato de potasio, carbonato de cesio o metanolato de sodio.

15 La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +120 °C, preferentemente +20 °C a +80 °C dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar).

Son disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (II) → (IX) cloroformo o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol o terc-butanol. También es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa etanol.

20 Como reactivo para la etapa de procedimiento (II) → (IX) se puede usar hidrazina o hidrazina hidrato. Se prefiere hidrazina hidrato.

La reacción de (II) → (IX) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente a +70 °C a +100 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, aumenta o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

25 Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (IX) + (X) → (XI) por ejemplo éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros disolventes tales como acetona, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). Así mismo es posible usar mezclas  
30 de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Como agentes de condensación para la formación de amida en las etapas de procedimiento (IX) + (X) → (XI) son adecuadas por ejemplo carbodiimidas tales como N,N'-dietil,N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-oxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P), 1-cloro-N,N, 2-trimetilpropil-en-1-amina, éster de dietilo de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en  
40 combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos de metal alcalino por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o N,N-diisopropiletilamina. Preferentemente se usa TBTU junto con N-metilmorfolina, HATU junto con N,N-diisopropiletilamina o 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina.

45 Las condensaciones (IX) + (X) → (XI) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 0 °C a +60 °C La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

50 Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (XI) → (I-C) son éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), tolueno o piridina. Así mismo es posible usar mezclas de los disolventes  
55 mencionados. Se prefieren éter de dietilo y tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes.

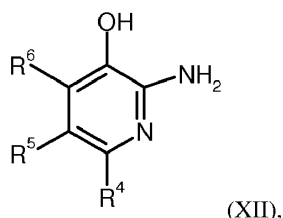
Como reactivo para la etapa de procedimiento (XI) → (I-C) son adecuados 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson], pentasulfuro de difósforo o decasulfuro de tetrafósforo. Se prefiere

2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson].

La reacción (XI) → (I-C) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente a +70 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). Preferentemente se realiza la reacción en el microondas.

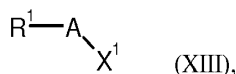
5

Los compuestos de fórmula (II) se conocen por la bibliografía o se pueden preparar al hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



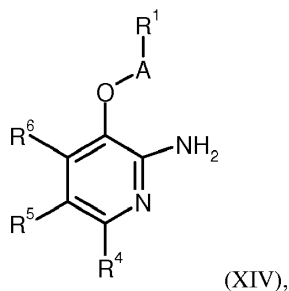
en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado que se ha indicado anteriormente en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (XIII)

10



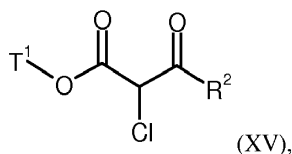
en la que A y R<sup>1</sup> tienen el significado que se ha indicado anteriormente y

X<sup>1</sup> se refiere a un grupo saliente adecuado, en particular cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato hasta dar un compuesto de fórmula (XIV)



15

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y al hacer reaccionar el mismo a continuación en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XV)

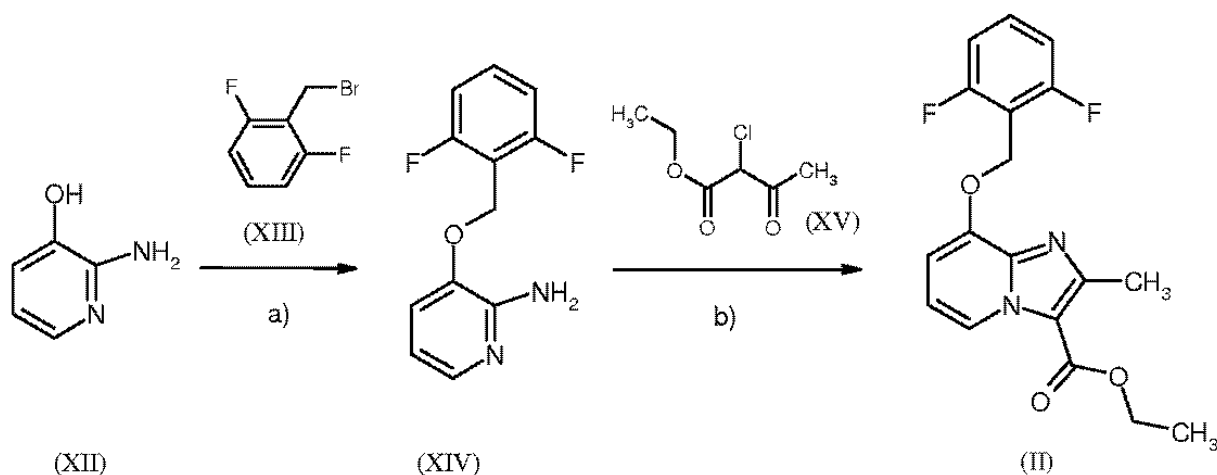


en la que R<sup>2</sup> y T<sup>1</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente.

El procedimiento descrito se aclara a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema (esquema 3):

20

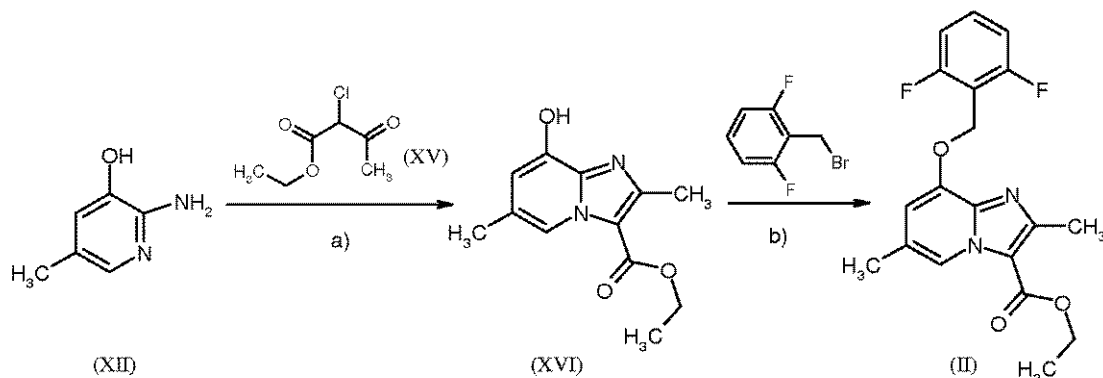
Esquema 3:



[a): i) NaOMe, MeOH, TA ; ii) DMSO, RT; b): EtOH, tamiz molecular, reflujo].

La secuencia de síntesis mostrada se puede modificar en el sentido de que las respectivas etapas de reacción sean recorridas en un orden modificado. En el esquema 4 está mostrado un ejemplo de una secuencia de síntesis modificada de este tipo.

Esquema 4:



[a): EtOH, tamiz molecular, reflujo; b): b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50°C].

5

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XII) + (XIII) → (XIV) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, alcoholes tales como metanol, etanol, terc-butanol u otros disolventes tales como acetona, metiletilcetona, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

Como bases para la etapa de procedimiento (XII) + (XIII) → (XIV) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos de metal alcalino tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio dado el caso con adición de un yoduro de metal alcalino tal como por ejemplo yoduro de sodio o yoduro de potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-



5 butilato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa carbonato de potasio, carbonato de cesio o metanolato de sodio.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +120 °C, preferentemente +20 °C a +80 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar).

10 Son disolventes inertes para el cierre de anillo hasta dar el armazón de base de imidazo[1,2-a]piridina (XIV) + (XV) → (II) o (XII) + (XV) → (XVI) los disolventes orgánicos habituales. A estos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol o terc-butanol o éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetil éter de glicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa etanol.

15 El cierre de anillo se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente +50 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas.

20 El cierre de anillo (XIV) + (XV) → (II) o (XII) + (XV) → (XVI) se realiza opcionalmente en presencia de aditivos de reacción que absorben agua por ejemplo en presencia de tamiz molecular (tamaño de poro 4 Å) o mediante separador de agua. La reacción (XIV) + (XV) → (II) o (XII) + (XV) → (XVI) se realiza con el uso de un exceso del reactivo de fórmula (XV), por ejemplo con 1 a 20 equivalentes del reactivo (XV), dado el caso con adición de bases (tales como por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio), pudiéndose realizar la adición de este reactivo de una vez o en varias porciones.

25 También se pueden preparar otros compuestos de acuerdo con la invención dado el caso mediante transformación de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los compuestos indicados en R3, obtenidos partiendo del procedimiento anterior de fórmula (I). Estas transformaciones se llevan a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto en la materia y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas así como incorporación y retirada de grupos protectores temporales.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales. Los compuestos de acuerdo con la invención ofrecen otra alternativa de tratamiento y representan, por tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención causan una relajación vascular y una inhibición de la agregación de los trombocitos y conducen a una disminución de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento de GMPc intracelular. Además, los compuestos de acuerdo con la invención refuerzan en el efecto de sustancias que aumentan la concentración de GMPc tales como por ejemplo EDRF (factor de relajación derivado del endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

45 Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, tensión arterial alta (hipertensión), hipertensión resistente, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y de los ventrículos así como alteraciones del tiempo de conducción tales como, por ejemplo, bloqueos aurículoventriculares de grado I-III (bloqueo AV I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de torsades de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles nodulares AV, síndrome de seno enfermo, síncope, taquicardia de reentrada del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, del síndrome coronario agudo (SCA), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiopatías) choque tal como choque cardiogénico, choque septicémico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía de boxeador (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, alteraciones de la perfusión periférica, lesiones por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilidad del músculo cardiaco, disfunción endotelial, para evitar reestenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), angioplastias coronarias

transluminales (PTCA), trasplantes cardíaco y cirugías de revascularización quirúrgica así como lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), mayor concentración de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como mayores concentraciones de inhibidor de activador de plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

5 En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca, al igual que cuadros patológicos más específicos o relacionados tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, insuficiencia cardíaca en caso de defectos de válvulas cardíacas, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de 10 válvula aórtica, estenosis de tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvulas cardíacas combinados, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía por intoxicación con alcohol, enfermedad cardíaca por almacenamiento, insuficiencia cardíaca diastólica así como 15 insuficiencia cardíaca sistólica y fases agudas del empeoramiento de una insuficiencia cardíaca crónica (*worsening heart failure*) existente.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para el tratamiento y para la profilaxis de arterioesclerosis, alteraciones del metabolismo lipídico, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemias, santomatosis, 20 enfermedad de Tangier, corpulencia (adipositas), obesidad (obesitas) y de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de alteraciones de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y del sistema nervioso autónomo, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas 25 en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, enfermedades reumáticas así como para favorecer la cicatrización.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (BPS), hiperplasia benigna de próstata (HBP), aumento benigno de próstata (BPE), alteración de vaciado de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS, incluyendo síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluyendo vejiga hiperactiva neurógena (OAB) y (IC), incontinencia (IU) tales como, por ejemplo, incontinencia mixta, por urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores de cadera, enfermedades benignas y malignas de los 30 órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, en particular la insuficiencia renal aguda y crónica así como de fallo renal agudo y crónico. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia renal al igual que también enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades 40 nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante de riñón, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que se pueden caracterizar mediante diagnóstico por ejemplo por una excreción de creatinina y/o agua reducida de forma anormal, concentraciones en sangre elevadas en forma anormal de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como por ejemplo, glutamilsintetasa, osmolaridad de la orina o cantidad de orina modificada, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención desvela también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos secundarios de una 45 insuficiencia renal, tales como por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH) que comprende hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome agudo de vías respiratorias (ARDS), la lesión pulmonar aguda (ALI), la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD), la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillos) y la fibrosis quística (CF). 55

60 Los compuestos descritos en la presente invención también representan principios activos para combatir

5 enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por alteraciones del sistema NO/GMPc. En particular son adecuados para mejorar la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria después de alteraciones cognitivas tal como aparecen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "Mild cognitive impairment" (deterioro cognitivo leve), alteraciones del aprendizaje y de la memoria asociadas a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, ictus, demencia que aparece después de ictus a ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico postraumático, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad, de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales causadas por el sistema nervioso central y alteraciones del sueño así como para la regulación de alteraciones patológicas de la ingestión de alimentos estimulantes y fármacos.

10 Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la regulación de la perfusión cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y la lucha contra las consecuencias de acontecimientos de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tales como ictus, isquemias cerebrales y del traumatismo craneoencefálico. Así mismo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para combatir estados dolorosos y acúfenos.

15 Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y, por tanto, se pueden emplear como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), fallo multiorgánico (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatóides, enfermedades inflamatorias de la piel así como enfermedades inflamatorias de los ojos.

20 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear así mismo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fibróticas de los órganos internos tales como por ejemplo del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en particular del hígado, así como fibrosis dermatológicas y afecciones fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, el término afecciones fibróticas comprende en particular las siguientes expresiones fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesiones fibróticas como consecuencia de diabetes, fibrosis de médula ósea y afecciones fibróticas similares, esclerodermia, morfaea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas (incluso después de intervenciones quirúrgicas), nevus, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis).

30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir la formación de cicatrices posquirúrgicas por ejemplo como consecuencia de operaciones de glaucoma.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear así mismo de forma cosmética en piel que envejece y que cornifica.

40 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de hepatitis, neoplasma, osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

45 Otra divulgación de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otra divulgación de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, afecciones fibróticas y arterioesclerosis.

50 Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

55 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

- 5 Otra divulgación de la presente invención es el procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades que se mencionan anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

10 Otra divulgación de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en solitario o, en caso necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios de otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, a modo de ejemplo preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO tales como por ejemplo nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 así como NO inhalado;
- 20 • compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- agentes de efecto antitrombótico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de los trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- 25 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- 30 • principios activos que modifican el metabolismo lipídicos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

35 Por agentes de efecto antitrombótico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de los trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982 EMD 503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065A, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

Por agentes que reducen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas

de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1 tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético del asa, tal como por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio tales como por ejemplo amilorida y triamtereno, con antagonista de la aldosterona tales como por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona así como diuréticos de tiazida tales como por ejemplo hidroclorotiazida, clorotalidona, xipamida e indapamida.

35 Por los agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, antagonistas de receptor tiroideo, inhibidores de síntesis de colesterol tales como inhibidores de síntesis de HMG-CoA-reductasa o escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, absorbedores de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como los antagonistas de lipoproteína (a).

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor tiroideo tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención en combinación con un inhibidor de MTP tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

- 5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención en combinación con un antagonista de PPAR-delta tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbedor de ácido biliar polimérico tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

- 15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 20 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados así como su uso para los fines que se han mencionado anteriormente.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin se pueden administrar de forma adecuada tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

Para estas vías de administración se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.

- 30 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que ceden los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que contiene los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amortizada y/o disuelta tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se descomponen rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 35

- 40 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o intercalando una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de aplicación entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 45 Para las demás vías de aplicación son adecuadas por ejemplo medicamentos inhalables (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos que se deben aplicar por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o stents.

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

- 50 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden traspasar a las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de forma en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como

por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

5 En general ha resultado ventajoso administrar en el caso de la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. La administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a de 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal.

10 A pesar de esto, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual con respecto al principio activo, el tipo de la preparación y el momento o el intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable distribuir la misma en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

15 Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

## A. Ejemplos

### Abreviaturas y acrónimos:

ac.	solución acuosa
cal.	calculado
a.	señal ancha (patrón de acoplamiento de RMN)
n.º de CAS	Chemical Abstracts Service Number
δ	desplazamiento en el espectro de RMN (indicación en)
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)
CCF	cromatografía de capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	<i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
equiv.	equivalent(s)
ESI	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
hall.	hallado
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i> ]-piridin-3-iloxi)metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HOBT	1H-benzotriazol-1-ol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
DI	diámetro interno
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LiHMDS	hexametildisilacida de litio
m	multiplete
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
PDA	detector de serie de fotodiodos
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio
Ph	fenilo
c	cuatriplete (patrón de acoplamiento de RMN)
quint.	quintuplete (patrón de acoplamiento de RMN)
R <sub>F</sub>	factor de retención (en cromatografía de capa fina)

TA	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (patrón de acoplamiento de RMN)
t	triplete (patrón de acoplamiento de RMN)
THF	tetrahidrofurano
TBTU	fluroroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio
UPEM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida de alta presión
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. Las indicaciones en cuanto a patrones de acoplamiento de espectros de RMN son de naturaleza descriptiva, los patrones de acoplamiento de orden superior no se describen como tales.

### **Procedimientos de EM/CL y HPLC:**

#### Procedimiento 1 (EM-CL):

10 Instrumento: Sistema Waters ACQUITY UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

#### Procedimiento 2 (EM-CL):

15 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; caudal: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 3 (EM-CL):

20 Tipo de aparato de EM: Waters Micromass Quattro Micro; Tipo de aparato de HPLC: serie Agilent 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 4 (EM-CL):

25 Instrumento de EM: Waters SQD; instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025 %, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + ácido fórmico al 0,025 %; gradiente: 0,0 min 98 % de A - 0,9 min 25 % de A - 1,0 min 5 % de A - 1,4 min 5 % de A - 1,41 min 98 % de A - 1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; caudal: 0,600 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

#### Procedimiento 5 (EM-CL):

30 Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, conexión de 2 columnas, automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A - 0,2 min 95 % de A - 1,8 min 25 % de A - 1,9 min 10 % de A - 2,0 min 5 % de A - 3,2 min 5 % de A - 3,21 min 100 % de A - 3,35 min 100 % de A; horno: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### 35 Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, caudal: 25 ml/min, gradiente: A = acetonitrilo, B = agua + ácido fórmico al 0,1 %, 0 min 10 % de A; 2,00 min 10 % de A; 6,00 min 90 % de A; 7,00 min 90 % de A; 7,10 min 10 % de A; 8 min 10 % de A; detección UV: 220 nm.

#### Procedimiento 7 (HPLC preparativa):

40 Columna: Phenomenex Gemini C18; 110A, AXIA, 5 μm, 21,2 X 50 mm 5 micrómetros; gradiente: A = agua +



amoníaco concentrado al 0,1 %, B = acetonitrilo, 0 min = 10 % de B, 2 min = 10 % de B, 6 min = 90 % de B, 7 min = 90 % de B, 7,1 min = 10 % de B, 8 min = 10 % de B, caudal 25 ml/min, detección UV 220 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa):

5 Columna: Axia Gemini 5 µ C18 110 A, 50 x 21,5 mm, P/NO: 00B-4435-P0-AX, S/NO: 35997-2, gradiente: A=agua + amoníaco acuoso concentrado al 0,1 %, B = acetonitrilo, 0 min = 30 % de B, 2 min = 30 % de B, 6 min = 100 % de B, 7 min = 100 % de B, 7,1 min = 30 % de B, 8 min=30 % de B, caudal 25 ml/min, detección UV 220 nm.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

10 Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Caudal: 25 ml/min. Gradiente: A = agua + ácido fórmico al 0,1 %, B = metanol, 0 min = 30 % de B, 2 min = 30 % de B, 6 min = 100 % de B, 7 min = 100 % de B, 7,1 min = 30 % de B, 8 min = 30 % de B, caudal 25 ml/min, detección UV 220 nm.

Procedimiento 10 (HPLC preparativa):

Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Caudal: 25 ml/min. Gradiente: A = agua + amoníaco acuoso concentrado al 0,1 %, B = metanol, 0 min = 30 % de B, 2 min = 30 % de B, 6 min = 100 % de B, 7 min = 100 % de B, 7,1 min = 30 % de B, 8 min = 30 % de B, caudal 25 ml/min, detección UV 220 nm.

15 Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

Instrumento de EM: Waters, Instrumento de HPLC: Waters (Columna Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 µm, eluyente A: agua + trietilamina al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + trietilamina al 0,05 %, gradiente: 0,0 min 95 % de A – 0,15 min 95 % de A – 8,0 min 5 % de A – 9,0 min 5 % de A; caudal: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210-400 nm).

20 y

Instrumento de EM: Waters, Instrumento de HPLC: Waters (Columna Phenomenex Luna 5 µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + ácido fórmico al 0,05 %, gradiente: 0,0 min 95 % de A – 0,15 min 95 % de A – 8,0 min 5 % de A – 9,0 min 5 % de A; caudal: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210 - 400 nm).

25 Procedimiento 12 (EM-CL):

Instrumento de EM: Waters SQD; instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025 %, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + ácido fórmico al 0,025 %; gradiente: 0,0 min 98 % de A – 0,9 min 25 % de A – 1,0 min 5 % de A – 1,4 min 5 % de A -1,41 min 98 % de A -1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; caudal: 0,600 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

30 En las purificaciones de compuestos de acuerdo con la invención mediante HPLC preparativa según los procedimientos que se han descrito anteriormente, en los que los agentes de elución contienen aditivos tales como por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden generar en forma de sal, por ejemplo como trifluoroacetato, formiato o sal de amonio, siempre que los compuestos de acuerdo con la invención contengan una funcionalidad básica o ácida suficiente. Una sal de este tipo se puede

35 convertir mediante distintos procedimientos conocidos por el experto en la materia en la base o ácido libre correspondiente.

Procedimiento 13 (IQD-EM):

Aparato: DSQ II; Thermo Fisher-Scientific; IQD con NH<sub>3</sub>, caudal: 1,1 ml/min; temperatura de fuente: 200 °C; energía de ionización 70 eV; hilo de calentamiento de IQD calentar hasta 800 °C; intervalo de masa 80-900.

40 Procedimiento 14 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantener durante 3 min).

Procedimiento 15 (EM):

Aparato: Waters ZQ; tipo de ionización: ESI (+); eluyente; acetonitrilo/agua.

45 Procedimiento 16 (EMCL):

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 30 x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 17 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 97 % de A  $\rightarrow$  0,5 min 97 % de A  $\rightarrow$  3,2 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,0 min 5 % de A horno: 50 °C; caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 18 (HPLC preparativa):

Chromatorex C18 10  $\mu$  250 x 20 mm gradiente: A = agua + ácido fórmico al 0,5 %, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % de B, 3 min = 5 % de B prelavado sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % de B, 25 min = 30 % de B, 38 min = 30 % de B, 38,1 min = 95 % de B, 43 min = 95 % de B, 43,01 min = 5 % de B, 48,0 min = 5 % de B caudal 20 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 19 (HPLC preparativa):

Chromatorex C18 10  $\mu$  250 x 20 mm gradiente: A = agua + ácido fórmico al 0,5 %, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % de B, 3 min = 5 % de B prelavado sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % de B, 25 min = 50 % de B, 38 min = 50 % de B, 38,1 min = 95 % de B, 43 min = 95 % de B, 43,01 min = 5 % de B, 48,0 min = 5 % de B caudal 20 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 20 (HPLC preparativa):

XBridge Prep. C18 5  $\mu$  50 x 19 mm gradiente: A = agua + hidróxido de amonio al 0,5 %, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % de B, 3 min = 5 % de B prelavado sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % de B, 25 min = 50 % de B, 38 min = 50 % de B, 38,1 min = 95 % de B, 43 min = 95 % de B, 43,01 min = 5 % de B, 48,0 min = 5 % de B caudal 15 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 21 (HPLC preparativa):

Chromatorex 10  $\mu$  250 x 20 mm gradiente: A = agua, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % de B, 3 min = 5 % de B prelavado sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % de B, 25 min = 95 % de B, 38 min = 95 % de B, 38,1 min = 5 % de B, 40 min = 5 % de B, caudal 20 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 22 (EM-CL):

Instrumento: Acquity UPLC acoplado con espectrómetro de masas Quattro Micro; columna: Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm DI, 1,7  $\mu$ m diámetro de relleno); fase móvil A: solución acuosa de hidrogenocarbonato de amonio 10 mm (ajustada con amoniaco a un valor de pH de 10), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % de A, 3 % de B, caudal 1 ml/min; 1,5 min 100 % de B, caudal 1 ml/min; 1,9 min 100 % de B, caudal 1 ml/min; 2,0 min 97 % de A, 3 % de B, caudal 0,05 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; detección UV: de 210 nm a 350 nm; condiciones de EM: modo de ionización: exploraciones alternas de electronebulización positiva y negativa (EN+/EN-); intervalo de exploración: de 100 a 1000 AMU.

Procedimiento 23 (EM-CL):

Instrumento: Acquity UPLC acoplado con espectrómetro de masas Quattro Micro; columna: Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm DI, 1,7  $\mu$ m diámetro de relleno); fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % de A, 3 % de B, caudal 1 ml/min; 1,5 min 100 % de B, caudal 1 ml/min; 1,9 min 100 % de B, caudal 1 ml/min; 2,0 min 97 % de A, 3 % de B, caudal 0,05 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; detección UV: de 210 nm a 350 nm; condiciones de EM: modo de ionización: exploraciones alternas de electronebulización positiva y negativa (EN+/EN-); intervalo de exploración: de 100 a 1000 AMU.

Procedimiento 24 (EM-CL):

Instrumento: Waters 2690, detector PDA Waters 2996 acoplado con detector de EM masa Quattro Micro; columna: Waters SunFire C18 3,5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm; fase móvil A: solución acuosa de hidrogenocarbonato de amonio 10 mm (ajustada con amoniaco a un valor de pH de 10), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 3,0 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 17,50 min 5 % de A, 95 % de B, caudal 0,5 ml/min; 19,00 min 5 % de A, 95 % de B, caudal 0,5 ml/min; 19,50 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 20,00 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: exploraciones alternas de electronebulización positiva y negativa (EN+/EN-); intervalo de exploración: de 130 a 1100 AMU.

Procedimiento 25 (EM-CL):

Instrumento: Waters 2690, detector PDA Waters 2996 acoplado con detector de EM masa Quattro Micro; columna: Waters SunFire C18 3,5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: ácido fórmico

- 5 al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 3,0 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 17,50 min 5 % de A, 95 % de B, caudal 0,5 ml/min; 19,00 min 5 % de A, 95 % de B, caudal 0,5 ml/min; 19,50 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; 20,00 min 95 % de A, 5 % de B, caudal 0,5 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: exploraciones alternas de electronebulización positiva y negativa (EN+/EN-); intervalo de exploración: de 130 a 1100 AMU.

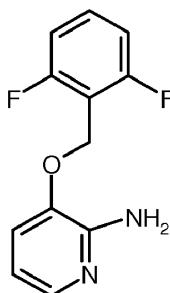
Procedimiento 26 (HPLC preparativa):

- 10 Instrumento: Waters 2690, detector PDA Waters 2996 acoplado con detector de EM masa Quattro Micro; columna: XBridge Prep. MS C18 OBD (150 mm x 30 mm DI 5 µm tamaño de grano) a temperatura ambiente; fase móvil A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mm ajustada con amoniaco a un valor de pH de 10, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % de A, 3 % de B; 1,0 min 97 % de A, 3 % de B; 30 min 0 % de A, 100 % de B; 35 min 0 % de A, 100 % de B, caudal 50 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: exploraciones alternas de electronebulización positiva y negativa (EN+/EN-); intervalo de exploración: de 100 a 1000 AMU.

15 **Compuestos de partida e intermedios:**

**Ejemplo 1A**

3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina

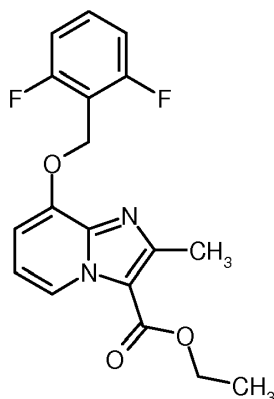


- 20 51 g de metanolato de sodio (953 mmoles, 1,05 equivalentes) se dispusieron en 1000 ml de metanol a TA, se mezclaron con 100 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (908 mmoles, 1 equivalente) y se agitaron durante 15 min a TA). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió el residuo en 2500 ml de DMSO y se mezcló con 197 g de bromuro de 2,6-difluorobencilo (953 mmoles, 1,05 equivalentes). Después de 4 h a TA, la mezcla de reacción se
- 25 añadió a 20 l de agua, se continuó agitando durante 15 min y se filtró el sólido. El sólido se lavó con 1 l de agua así como 100 ml de iso-propanol y 500 ml de petroléter y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 171 g del compuesto del título (78 % del valor teórico).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 5,10 (s, 2 H), 5,52 (s a., 2 H), 6,52 (dd, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 3 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H).

**Ejemplo 2A**

- 30 **8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-carboxilato de etilo**



Se dispusieron 170 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 719 mmoles, 1 equivalente) en 3800 ml de etanol, se mezclaron con 151 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y se 623 g de 2-cloroacetoacetato de

etilo (3,6 moles, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo, a continuación se filtró a través de gel de sílice y se concentró al vacío. Se dejó durante 48 h a TA y se filtró el sólido producido. Después se agitó tres veces con algo de iso-propanol y a continuación se filtró y se lavó con éter de dietilo. Se obtuvieron 60,8 g (23 % del valor teórico) del compuesto del título. Los filtrados combinados de las etapas de filtración se concentraron y el residuo se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/éter de dietilo como eluyente. Se obtuvieron otros 46,5 g (18 % del valor teórico; rendimiento total: 41 % del valor teórico) del compuesto del título.

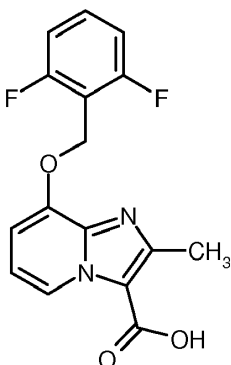
EM-CL (método 1):  $R_t = 1,01$  min

EM (ESpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,54 (s, 3 h; oculto por señal de DMSO), 4,36 (c, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,11 (t, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 3 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,88 (d, 1 H).

### Ejemplo 3A

#### Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Se disolvieron 107 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 2A; 300 mmoles, 1 equivalente) en 2,8 l de THF/metanol (1:1), se mezclaron con 1,5 l de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1,5 moles, 5 equivalentes) y se agitó durante 16 h a TA. Los elementos orgánicos se retiraron al vacío y la solución acuosa resultante se ajustó en el baño helado con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH 3-4. El sólido resultante se filtró, se lavó de nuevo con agua e iso-propanol y se secó al vacío. Se obtuvieron 92 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

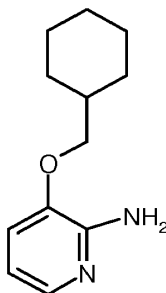
EM-CL (método 1):  $R_t = 0,62$  min

EM (ESpos):  $m/z = 319,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,55$  (s, 3 h; superpuesto por señal de DMSO), 5,32 (s, 2 H); 7,01 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,59 (quint, 1 h), 9,01 (d, 1 H).

### Ejemplo 4A

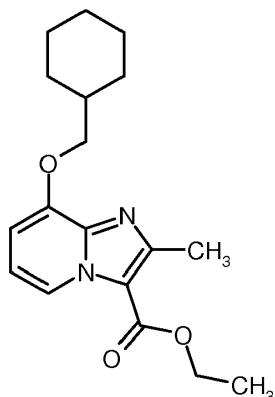
#### 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina



Se dispusieron 96 g de hidróxido de sodio al 45 % en agua (1081 mmoles, 1 equivalente) en 1170 ml de metanol a TA, se mezclaron con 119 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (1080 mmoles, 1 equivalente) y se continuó agitando durante 10 min a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en 2900 ml de DMSO y se mezcló con 101 g de bromuro de ciclohexilmetilo (1135 mmoles, 1,05 equivalentes). Después de 16 h a TA se añadió la mezcla de reacción lentamente en 6 l de agua y una solución acuosa se extrajo dos veces con en cada caso 2 l de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con en cada caso 1 l de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se separaron, atemperaron y concentraron. El residuo se agitó con 500 ml de n-pentano, se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 130 g (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (método 3):  $R_t = 1,41$  min

EM (ESpos):  $m/z = 207,1$  (M+H)<sup>+</sup>

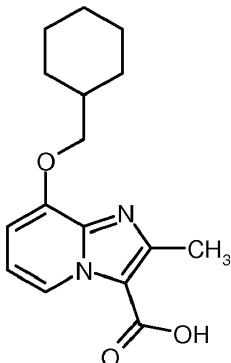
**Ejemplo 5A****8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo**

5 Se dispusieron 130 g de 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 630 mmoles, 1 equivalente) en 3950 ml de etanol y se mezclaron 436 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (3,2 moles, 5 equivalentes). Se calentó durante 24 h a reflujo y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto ... de este modo se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/éter de dietilo como eluyente y proporcionó 66,2 g (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,17$  min

EM (ESpos):  $m/z = 317,1$  (M+H)<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02-1,31$  (m, 5 H), 1,36 (t, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 3 H), 1,79 - 1,90 (m, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,97 (d, 2 H), 4,35 (c, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 8,81 (d, 1 H).

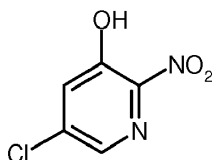
**Ejemplo 6A****Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico**

15 Se disolvieron 50 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 5A; 158 mmoles, 1 equivalente) en 600 ml de 1,4-dioxano, se mezclaron con 790 ml de solución de hidróxido sódico acuosa 2 N (1,58 moles, 10 equivalente) y se agitó durante 16 h a TA. Se mezcló con 316 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N y se concentró a aproximadamente 1/5 del volumen total. El sólido resultante se filtró, se lavó posteriormente con agua y metiléter de terc-butilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 35 g (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,81$  min

EM (ESpos):  $m/z = 289,0$  (M+H)<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,03-1,44$  (m, 5 H), 1,64 - 1,78 (m, 3 H), 1,81 - 1,92 (m, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 4,07 (d, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 9,01 (d, 1 H).

**Ejemplo 7A****5-cloro-2-nitropiridin-3-ol**

Se disolvieron 30 g de 5-cloropiridin-3-ol (232 mmoles, 1 equivalente) con enfriamiento con hielo en 228 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezclaron a 0 °C lentamente con 24 ml de ácido nítrico concentrado. Se calentó a TA, se agitó durante una noche y a continuación se agitó en una mezcla de hielo/agua y se continuó agitando durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó posteriormente con agua fría y se secó al aire. Se obtuvieron 33 g (82 % del valor teórico) del compuesto del título y se emplearon en la reacción posterior sin purificación adicional.

5

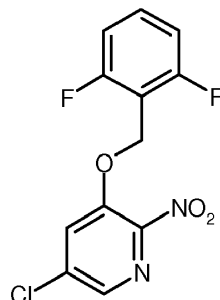
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESneg):  $m/z = 172,9/174,9$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,71$  (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 12,14 (a. 1 H).

### **Ejemplo 8A**

10 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-nitropiridina



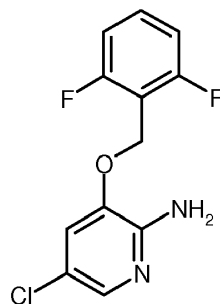
Se dispusieron 33 g de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 7A; 189 mmoles, 1 equivalente) y 61,6 g de carbonato de cesio (189 mmoles, 1 equivalente) en 528 ml de DMF, se mezclaron con 40,4 g de bromuro de 2,6-difluorobencilo (189 mmoles, 1 equivalente) y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se agitó en agua/ácido clorhídrico acuoso 1 N. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 54,9 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,46$  (s, 2 H), 7,22 (t, 2 H), 7,58 (c, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,47 (d, 1H).

### **Ejemplo 9A**

5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina



20

Se dispusieron 59,7 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-nitropiridina (Ejemplo 8A; 199 mmoles, 1 equivalente) en 600 ml de etanol, se mezclaron con 34,4 g de polvo de hierro (616 mmoles, 3,1 equivalente) y se calentaron a reflujo. Se añadieron gota a gota lentamente 152 ml de ácido clorhídrico concentrado y se cocieron durante otros 30 min a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se mezcla de hielo-agua. La mezcla resultante se ajustó con acetato de sodio a pH 5. El sodio se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al aire y a continuación al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 52,7 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

25

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,93$  min

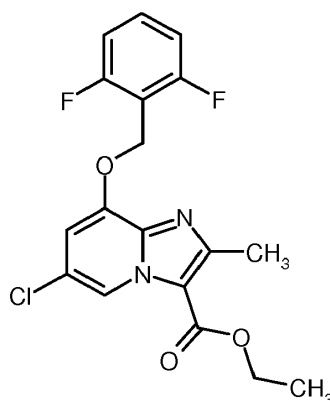
EM (ESpos):  $m/z = 271,1/273,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,14$  (s, 2 H), 5,82 (s a., 2 H), 7,20 (t, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,55 (c, 1 H), 7,56 (d, 1 H).

30

### **Ejemplo 10A**

6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



Se dispusieron 40 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 9A; 147,8 mmoles; 1 equivalente) en 800 ml de etanol, se mezclaron con 30 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y 128 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (739 mmoles, 5 equivalentes) y se calentó durante una noche a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético y se filtró. La fase de éster de etilo de ácido acético se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 44 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

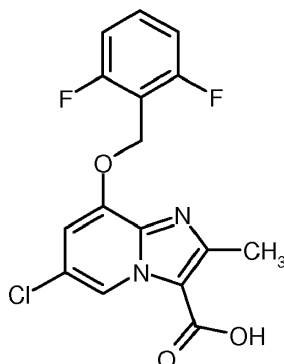
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,27$  min

EM (ESpos):  $m/z = 381,2/383,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO); 4,37 (c, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,26 (t, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,62 (c, 1 H), 8,92 (d, 1 H).

### **Ejemplo 11A**

Ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico



Se disolvieron 44 g de 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10A; 115 mmoles, 1 equivalente) en 550 ml de THF y 700 ml de metanol, se mezclaron con 13,8 g de hidróxido de litio (disuelto en 150 ml de agua; 577 mmoles, 5 equivalentes) y se agitaron durante una noche a TA. Se mezcló con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se concentró al vacío. El sólido obtenido se filtró y se lavó posteriormente con agua. Se obtuvieron 34 g del compuesto del título (84 % del valor teórico).

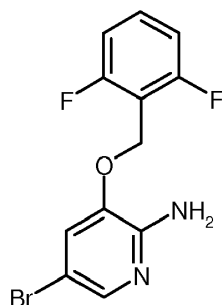
CL-EM (método 2):  $R_t = 1,03$  min

EM (ESpos):  $m/z = 353,0/355,0$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 5,36 (s, 2 H), 7,26 (t, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,61 (c, 1 H), 8,99 (d, 1 H), 13,36 (s a., 1 H).

### **Ejemplo 12A**

5-bromo-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina



Se suspendieron 32,6 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 138 mmoles, 1 equivalente) en 552 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se enfriaron a 0 °C. Se disolvieron 8,5 ml de bromo (165 mmoles, 1,2 equivalentes) en 85 ml de ácido acético y después se añadieron gota a gota en el intervalo de 90 min a la solución de reacción enfriada con hielo. Después de realizar la adición se agitó durante 90 min a 0 °C, a continuación se diluyó con 600 ml de éster de etilo de ácido acético y se separó la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (petroléter/éster de etilo de ácido acético gradiente como eluyente). Se obtuvieron 24 g (55 % del valor teórico) del compuesto del título.

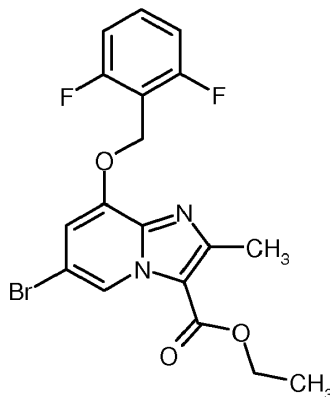
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,96$  min

EM (ESpos):  $m/z = 315,1/317,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,14$  (s, 2 H), 5,83 (s a., 2 H), 7,20 (t, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,54 (c, 1 H), 7,62 (d, 1 H).

#### 15 **Ejemplo 13A**

6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



Se mezclaron 24 g de 5-bromo-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 12A; 76,2 mmoles; 1 equivalente) en 400 ml de etanol con 16 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y 52,7 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (380,8 mmoles; 5 equivalentes) y se calentaron durante una noche a reflujo. Se añadieron 8 g de tamiz molecular y se calentaron durante otras 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1 como eluyente). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se agitó con 100 ml de éter de dietilo durante 30 min. Después se filtró, se lavó con algo de éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 15 g (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 2):  $R_t = 1,43$  min

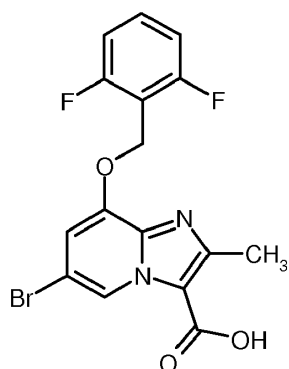
EM (ESpos):  $m/z = 414,9/416,8$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 4,37 (c, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,61 (c, 1 H), 9,00 (d, 1 H).

#### 30 **Ejemplo 14A**

Ácido 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico





Se disolvieron 1,5 g de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13A; 3,5 mmoles, 1 equivalente) en 72 ml de THF/metanol 5:1, se mezclaron con 17,6 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (17,6 mmoles, 5 equivalentes), se calentó a 40 °C y se agitó durante 6 h a esta temperatura. Después se ajustó con ácido clorhídrico acuoso 6 N a pH 4 y se concentró al vacío. El sólido producido se mezcló con agua, se agitó, se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,24 g del compuesto del título (88 % del valor teórico).

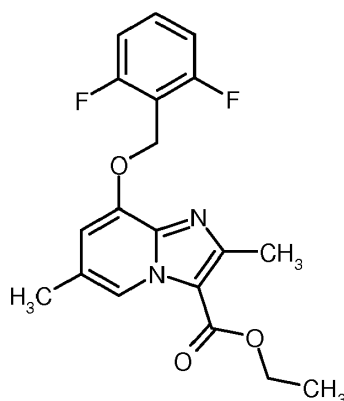
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,93$  min

EM (ESpos):  $m/z = 397,0/399,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO); 5,36 (s, 2 H); 7,25 (t, 2 H); 7,40 (d, 1 H); 7,61 (c, 1 H); 9,06 (d, 1 H); 13,35 (s a., 1 H).

### Ejemplo 15A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



Procedimiento 1:

Se disolvieron 600 mg de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13A; 1,4 mmoles, 1 equivalente) y 230 mg de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (0,282 mmoles, 20 % moles) en 25 ml de THF y se mezclaron con 0,88 ml (1,76 mmoles, 1,2 equivalentes) de una solución 2 M de cloruro de metilo de cinc en THF. La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 40 min a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (Biotage Isolera Four; ciclohexano:éster de etilo de ácido acético). Se obtuvieron 225 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título.

Procedimiento 2:

20,00 g (85,38 mmoles) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 20A, 19,44 g (93,91 mmoles), bromuro de 2,6-difluorobencilo y 61,20 g (187,83 mmoles) de carbonato de cesio en 1,18 l de DMF durante 5 h a 60 °C. Después se añadió la mezcla de reacción en 6,4 l de solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y a continuación se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 854 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, se secaron, se concentraron y se secaron durante una noche al alto vacío a TA. Se obtuvieron 28,2 g (92 % del valor teórico; pureza 90 %) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,05$  min

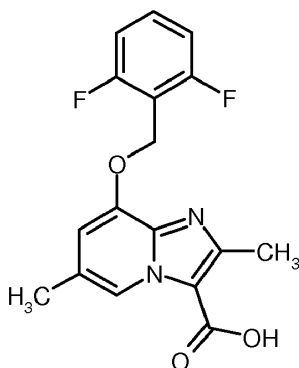
EM (ESpos):  $m/z = 361,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,38$  (t, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 4,35 (c, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H),

7,59 (c, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

### **Ejemplo 16A**

Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



5

Se disolvieron 220 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 15A; 0,524 mmoles, 1 equivalente) en 7 ml de THF/metanol 1:1, se mezclaron con 2,6 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2,6 mmoles, 5 equivalentes) y se agitaron durante 16 h a TA. Se concentró al vacío, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 15 min. El sólido se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título (60 % del valor teórico).

10

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,68$  min

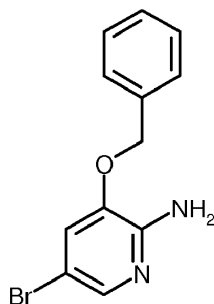
EM (ESpos):  $m/z = 333,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,34$  (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,58 (c, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 13,1 (s a., 1 H).

15

### **Ejemplo 17A**

3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina



El compuesto del título se conoce por la bibliografía y está descrito:

- 20
- 1) Palmer, A. M. y col. J Med. Chem. 2007, 50, 6240-6264.
  - 2) ALTANA WO2005/58325
  - 3) ALTANA WO2005/90358
  - 4) Cui, J. T. y col. J Med. Chem. 2011, 54, 6342-6363

Otro procedimiento de preparación:

- 25
- Se dispusieron 200 g (1 moles) de 2-amino-3-benciloxipiridina en 4 l de diclorometano y se mezclaron a 0 °C en el intervalo de 30 min con una solución de 62 ml (1,2 moles) de bromo en 620 ml de diclorometano. Después de finalizar la adición se agitó la solución de reacción durante 60 min a 0 °C. Después, la mezcla se mezcló con aproximadamente 4 l de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (petroléter:éster de etilo de ácido acético 6:4) y las fracciones de producto se concentraron. Se obtuvieron 214 g (77 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 30

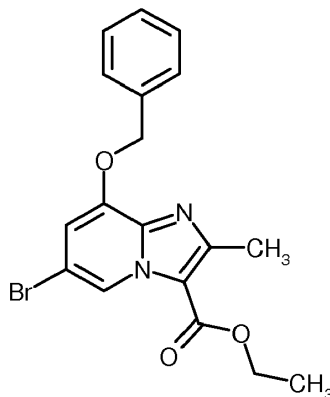
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,92$  min

EM (ESpos):  $m/z = 279$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 5,16$  (s, 2H), 5,94 - 6,00 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,57 - 7,59 (m, 1H).

### **Ejemplo 18A**

8-(benciloxi)-6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



5

Bajo argón se suspendieron 200 g (0,72 moles) de 3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina del Ejemplo 17A, 590 g (3,58 moles) de 2-clororacetoacetato de etilo y 436 g de tamiz molecular 3 Å en 6 l de etanol y se agitaron a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (petroléter:éster de ácido acético 9:1, a continuación 6:4) y las fracciones de producto se concentraron. Se obtuvieron 221 g (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

CL-EM (método 16):  $R_t = 1,31$  min

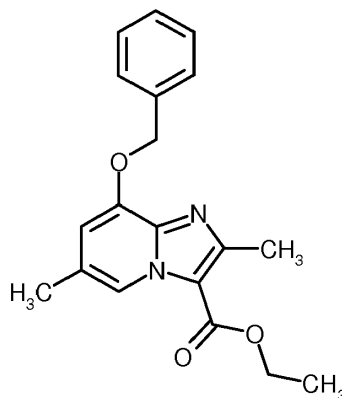
EM (ESpos):  $m/z = 389$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 3 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 8,98 (d, 1 H).

15

### **Ejemplo 19A**

8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



20

Se suspendieron 105 g (270 mmoles) de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 18A bajo argón en 4,2 l de 1,4-dioxano y se mezclaron sucesivamente con 135,4 g (539 mmoles, pureza del 50 %) de trimetilboroxina, 31,2 g (27 mmoles) de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) así como 78,3 g (566 mmoles) de carbonato de potasio y se agitaron a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se retiró mediante filtración del precipitado a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:éster de ácido acético = 9:1). Se obtuvieron 74 g (84,6 % del valor teórico; pureza del 100 %) del compuesto del título.

25

CL-EM (método 16):  $R_t = 1,06$  min

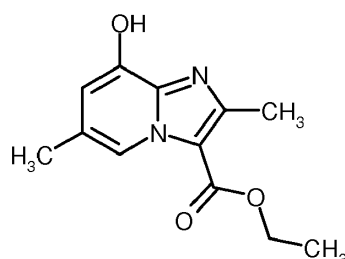
EM (ESpos):  $m/z = 325$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,35$  (t, 3 H), 2,34 (s a., 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,31 - 4,38 (m, 2 H), 5,28 (s a., 2 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 3 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 8,68 - 8,70 (m, 1 H).

### **Ejemplo 20A**

30

8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



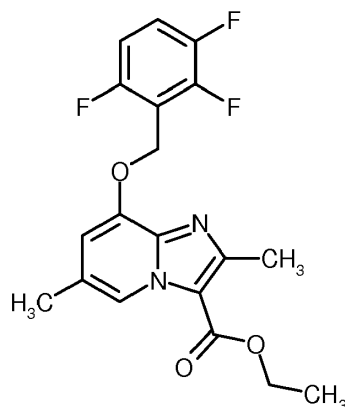
Se dispusieron 74 g (228 mmoles) de 8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 19A en 1254 ml de diclorometano y 251 ml de etanol y se mezclaron con argón con 20,1 g de paladio al 10 % sobre carbón activo (húmedo con agua al 50 %). La mezcla de reacción se hidrogenó durante una noche a TA y presión normal. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 95:5). Se obtuvieron 50,4 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

DCI-EM: (método 13) (ESpos):  $m/z = 235,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,30 - 4,38 (m, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 10,57 (s a., 1H).

### **Ejemplo 21A**

2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



Se dispusieron 3,00 g (12,81 mmoles) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo 20A, 3,27 g (14,1 mmoles) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno y 9,18 g (28,17 mmoles) de carbonato de cesio en 183 ml de DMF seca y se calentaron durante 30 min en un baño de aceite calentado a 60 °C. Después se mezcló con aproximadamente 1,8 l de agua y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 5,07 g del compuesto del título (99 % del valor teórico).

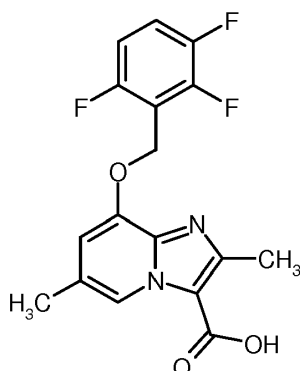
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,14$  min

EM (ESpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3 H), 2,36 (s, 3 H); 2,55 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 4,36 (c, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 1 H), 7,60 - 7,73 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

### **Ejemplo 22A**

Ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Se disolvieron 5,07 g (12,87 mmoles) de 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A en 275 ml de THF/metanol (5/1), se mezclaron con 64,4 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y se agitaron durante 3,5 h a 40 °C. Se llevó a 0 °C con ácido clorhídrico acuoso 6 N aproximadamente a pH 4 y después se concentró. El sólido teñido se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 4,77 g (98 % del valor teórico; pureza aproximadamente del 93 %) del compuesto del título.

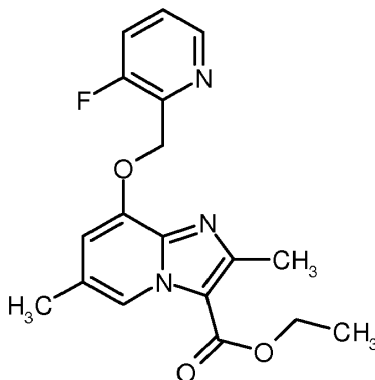
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,72$  min

EM (ESpos):  $m/z = 351$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,37$  (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 5,36 (s, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 13,10 (s a., 1 H).

### **Ejemplo 23A**

8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo



Se dispusieron 16,92 g (72,2 mmoles) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 20A en 956 ml de DMF y se mezclaron con 15,78 g (86,7 mmoles) de clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (descrito en: documento US5593993 A1, 1997; documento WO2007/2181 A2, 2007) así como 94,06 g (288,9 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se filtró, se lavó con éster de etilo de ácido acético y se concentró el filtrado. El residuo se mezcló con aproximadamente 500 ml de agua, se filtró el sólido y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 24,1 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

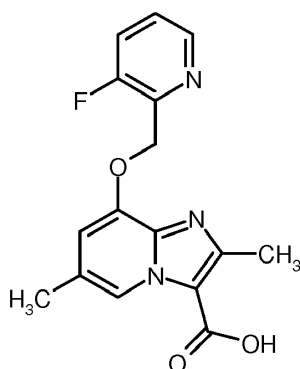
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,84$  min

EM (ESpos):  $m/z = 344$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, oculto por la señal de DMSO), 4,35 (c, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

### **Ejemplo 24A**

Ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico



Se dispusieron 24,06 g (70,1 mmoles) de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 23A en 1,5 l de THF/metanol (5:1), se mezclaron con 350,4 ml (350,4 mmoles) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y se agitaron durante 2,5 h a 40 °C. Después del enfriamiento se llevó con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH aproximadamente 4 y la solución se liberó al vacío de THF/metanol. El residuo se enfrió, el sólido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 22,27 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

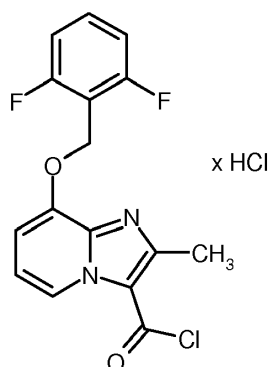
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,55$  min

EM (ESpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,34$  (s, 3H), 2,53 (s, 3H, oculto por la señal de DMSO), 5,38 - 5,42 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 13,02 (s a., 1H).

### **Ejemplo 25A**

Clorhidrato de cloruro de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo

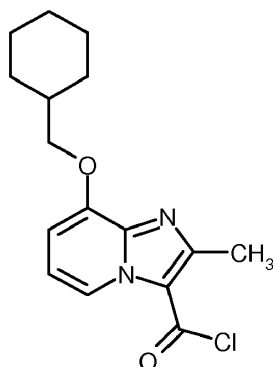


A 2,0 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (6,28 mmoles, 1 equivalente) del Ejemplo 3A en 25 ml de THF seco se añadieron gota a gota 4 gotas de DMF y a continuación 3,19 g de dicloruro de ácido oxálico (25,14 mmoles, 4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se añadieron de nuevo 0,80 g de dicloruro de ácido oxálico (6,28 mmoles, 1 equivalente) y la reacción se continuó agitando durante otras 4 h a TA. La mezcla de reacción se concentró, se evaporó tres veces con tolueno y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,43 g del compuesto del título (103 % del valor teórico).

DCI-EM (método 13): EM (ESpos):  $m/z = 437$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 26A**

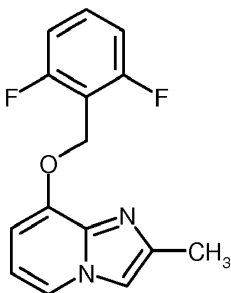
Cloruro de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo



- 5 Se disolvieron 2,8 g de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 6A, 9,6 mmoles) en 60 ml de cloruro de tionilo y se agitaron durante una noche a 80 °C. Después se concentró al vacío, se disolvió en tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,9 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto en bruto obtenido se continuó haciendo reaccionar sin purificación adicional.

### **Ejemplo 27A**

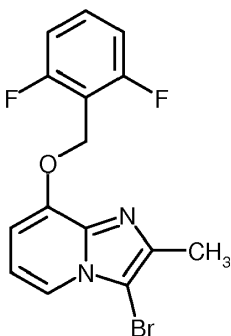
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



- 10 Se agitaron 12 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A, 50,8 mmoles, 1 equivalente) y 8 g de 1-cloroacetona (86,4 mmoles, 1,7 equivalentes) en 90 ml de etanol durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se mezcló con gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de eluyentes diclorometano/etanol = 50:1). A continuación, la mezcla de productos obtenida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de eluyentes diclorometano/etanol/dietilamina = 50:1:0,1, 40:1:0,5, 30:1:0,5).
- 15 Se obtuvieron 6,3 g (45 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,58$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 274$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,27$  (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 6,69 - 6,80 (m, 2 H), 7,23 (s, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H).

### **Ejemplo 28A**

3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



- 25 Se dispusieron 193 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 27A, 0,7 mmoles, 1 equivalente) en 2,2 l de etanol y se mezclaron con 150,3 g de N-bromosuccinimida (0,8 mmoles, 1,2 equivalentes). Después de 1,5 h a TA se concentró al vacío a TA. El residuo se diluyó con éster de etilo de ácido acético, la fase

orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de eluyentes ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 98:2, 96:4, 92:8, 9:1, 8:2 y 7:3). El producto obtenido se agitó con 600 ml de éster de etilo de ácido acético y se decantó. El residuo se secó al vacío. Se obtuvieron 23,4 g (9 % del valor teórico) del compuesto del título. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se agitó con 100 ml de éster de etilo de ácido acético. La fase de éster de etilo de ácido acético se decantó y el residuo se secó al vacío. Se obtuvieron otros 6,1 g (2,3 % del valor teórico) del compuesto del título.

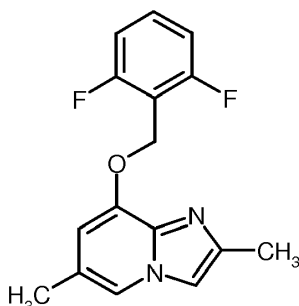
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,90$  min

EM (ESpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,27$  (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 6,70 - 6,80 (m, 2 H), 7,23 (t, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H).

### Ejemplo 29A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 10,0 g (30,09 mmoles) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A en 228 ml de dioxano, se mezclaron con 25,1 ml de solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico y se agitaron durante 2 h a 100 °C. Después del enfriamiento se retiró dioxanos al vacío y el residuo acuoso se llevó con solución de hidróxido sódico acuosa 2 N a pH 8. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 8,97 g del compuesto del título (97 % del valor teórico, pureza del 94 %).

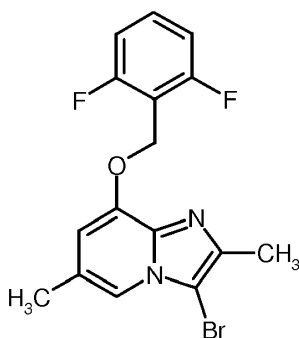
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,70$  min

EM (ESpos):  $m/z = 289$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,22$ -2,30 (m, 6 H); 5,27 (s, 2 H); 6,67 (s, 1 H); 7,21 (t, 2 H); 7,53-7,63 (m, 2 H); 7,89 (s, 1 H).

### Ejemplo 30A

3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 3,865 g (13,41 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 29A con argón y exclusión de luz en 42 ml de etanol, se mezclaron con 2,625 g (14,75 mmoles) de *N*-bromosuccinimida y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se agitó con aproximadamente 100 ml de agua y la suspensión resultante se agitó a continuación durante 30 min a TA. El precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 4,48 g del compuesto del título (91 % del valor teórico, pureza del 100 %).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,93$  min

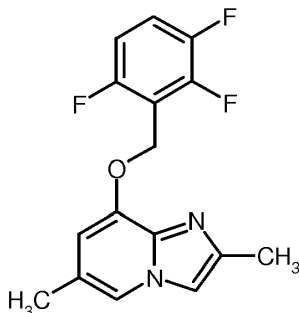
EM (ESpos):  $m/z = 267$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,28$  (s, 3H), 2,33 (s, 3 H); 5,30 (s, 2 H); 6,89 (s, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,53-7,63 (m, 1 H); 7,75 (s, 1 H).

### Ejemplo 31A



## 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 6,48 g (18,50 mmoles) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 22A en 140 ml de dioxano, se mezclaron con 15,4 ml de solución de ácido clorhídrico acuosa 6 N y se agitaron durante 4 h a 100 °C. Después del enfriamiento se retiró dioxano al vacío y el residuo acuoso se llevó a pH 8 con solución de hidróxido sódico 1 N. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 5,57 g del compuesto del título (96 % del valor teórico).

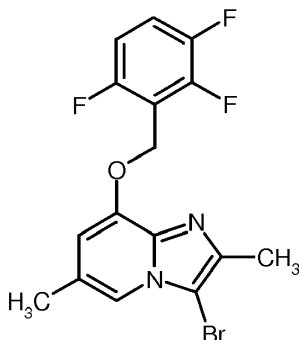
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,65$  min

EM (ESpos):  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,20 - 2,29$  (m, 6 H), 5,29 (s, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,60-7,73 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 32A**

## 3-bromo-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 2,28 g (7,45 mmoles) de 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 31A con argón y exclusión de aire en 23,4 ml de etanol, se mezclaron con 1,46 g (8,20 mmoles) de *N*-bromosuccinimida y se agitaron durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agitó con 200 ml de agua y la suspensión resultante se agitó a continuación durante 2 h a TA. El precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 2,47 g del compuesto del título (86 % del valor teórico).

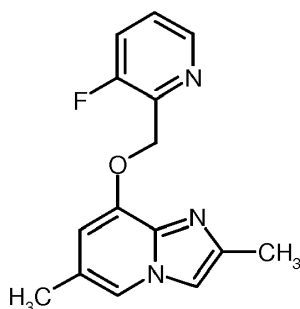
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,97$  min

EM (ESpos):  $m/z = 385$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,28$  (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H); 5,32 (s, 2 H); 6,87 (s, 1 H); 7,24 - 7,33 (m, 1 H); 7,62-7,73 (m, 1 H); 7,76 (s, 1 H).

**Ejemplo 33A**

## 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



5 Se dispusieron 2,30 g (7,29 mmoles) de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 24A en 55,2 ml de dioxano, se mezclaron con 12,2 ml de solución de ácido clorhídrico acuosa 6 N y se agitaron durante una noche a 100 °C. Después del enfriamiento se retiró dioxano al vacío y el residuo acuoso se llevó a pH 8 con solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. El sólido producido se filtró, se lavó bien con agua y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 2,53 g del compuesto del título (125 % del valor teórico).

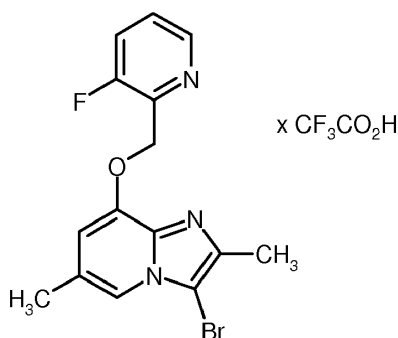
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,58$  min

EM (ESpos):  $m/z = 272$  (M+H)<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,24$  (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 7,54-7,70 (m, 2 H), 7,85 (t, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,47 - 8,53 (m, 1 H).

#### **Ejemplo 34A**

Trifluoroacetato de 3-bromo-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



15 Se dispusieron 916 mg (3,38 mmoles) de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 33A con argón en 10,6 ml de diclorometano, se enfriaron a -78 °C, se mezclaron con 631 mg (3,55 mmoles) de N-bromosuccinimida y se agitaron durante 1 h a -78 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetonitrilo, se mezcló con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 508 mg del compuesto del título (30 % del valor teórico, pureza del 94 %).

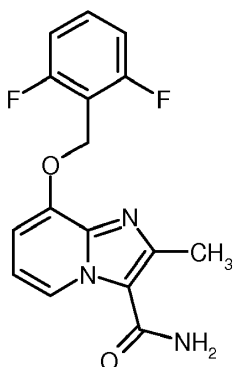
20 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,71$  min

EM (ESpos):  $m/z = 350$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,29$  (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); 5,39 (s, 2 H); 6,85 (s, 1 H); 7,54-7,62 (m, 1 H); 7,72 (s, 1H), 7,85 (t, 1 H), 8,49 (d, 1 H).

#### **Ejemplo 35A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

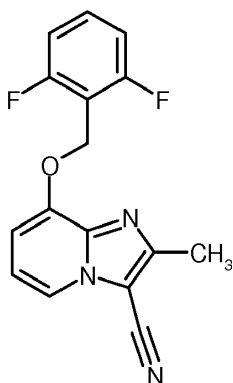


5 Bajo argón se dispusieron 5 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 3A, 15,7 mmoles, 1 equivalente) en 300 ml de diclorometano y se mezclaron a TA sucesivamente con 4,5 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,6 mmoles, 1,5 equivalentes) así como 3,6 g de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (HOBT, 23,6 mmoles, 1,5 equivalentes) y se agitaron durante 10 min a TA. Después se añadieron 4,2 g de cloruro de amonio (78,5 mmoles, 5 equivalentes) y 19,2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (109,9 mmoles, 7 equivalentes) y se agitaron durante una noche a TA. Se concentró en rotavapor, el residuo se mezcló con diclorometano, se filtró, se volvió a lavar con diclorometano y se secó durante una noche al vacío. Se obtuvieron 5,38 g (108 % del valor teórico) del compuesto del título y se continuaron haciendo reaccionar sin purificación.

10 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,65$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 318,2$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 36A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo



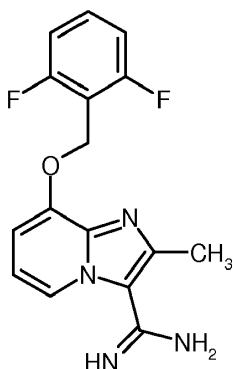
15 Se dispusieron 912 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 35A, 2,9 mmoles, 1 equivalente) en 13 ml de THF y se mezclaron con 0,6 ml de piridina (7,4 mmoles, 2,56 equivalentes). Después se añadieron gota a gota 1,04 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético (7,4 mmoles, 2,56 equivalentes) y la preparación se agitó durante una noche a TA. A continuación se añadió en agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en rotavapor. El residuo se secó durante una noche al vacío. Se obtuvieron 787 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,97$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 300,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,44$  (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H).

### **Ejemplo 37A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida

30



Se dispusieron 135 mg de cloruro de amonio (2,5 mmoles, 2,52 equivalentes) bajo argón en 3,9 ml de tolueno y se enfriaron a 0 °C. A esta temperatura se añadieron 1,26 ml de trimetilaluminio 2 M en tolueno (2,5 mmoles, 2,52 equivalentes) y la solución se agitó durante 2 h a TA. En otro matraz se dispusieron 300 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 36A, 1,0 mmoles, 1 equivalente) en 3,3 ml de tolueno, se mezclaron a TA con 2 ml de la solución preparada anteriormente y se agitaron durante 1 h a 110 °C. Este procedimiento se repitió cuatro veces. Después se enfrió la preparación, y se mezcló a TA con gel de sílice y una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol y se agitó durante 30 min a TA. El gel de sílice se filtró a través de una frita. Se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:diclorometano:diclorometano:metanol = 10:2). Se obtuvieron 137,5 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

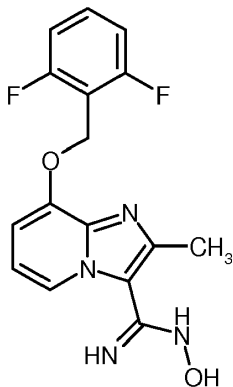
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,51$  min

EM (ESpos):  $m/z = 317,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,46$  (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 7,04 (t, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 9,31 (d, 3 H).

#### **Ejemplo 38A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida



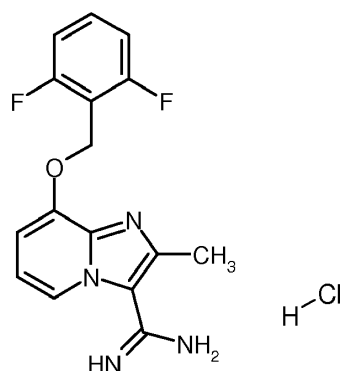
Se suspendieron 50,0 g (148,9 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 36A en etanol (1,5 l), se mezclaron con 51,75 g (744,6 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina así como 103,0 ml (744,6 mmoles) de trietilamina y se agitó durante una noche a TA. A continuación se concentró al vacío, se mezcló con agua (2,0 l) y etanol (100 ml) y se agitó durante 1 h. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó durante una noche con alto vacío. Se obtuvieron 38,5 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título,

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,56$  min

EM (ESpos):  $m/z = 333,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 39A**

Clorhidrato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida



Se dispusieron 37,5 g (98,4 mmoles, pureza del 87 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida del Ejemplo 38A en ácido acético (1,0 l) y se mezclaron con 11,14 ml (118,08 mmoles) de anhídrido de ácido acético. Después se añadieron 7,5 g de paladio/carbón (al 10 %, húmedo) y se hidrogenó durante 16 h a presión normal. Se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con etanol. Después de la concentración, el residuo se mezcló tres veces con en cada caso 500 ml de tolueno y se concentró al vacío. El residuo se agitó con 200 ml de éster de etilo de ácido acético, se filtró y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 22,0 g (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

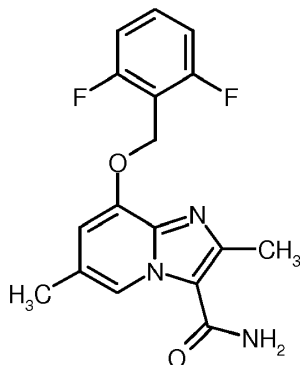
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,51$  min

EM (ESpos):  $m/z = 317,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,82$  (s, 3H), 2,46 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 8,55 (d a., 1 H).

#### **Ejemplo 40A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se dispusieron 7,0 g (21,07 mmoles) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A en 403 ml de diclorometano, se mezclaron con 6,06 g (31,60 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 4,27 g (31,60 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 5,63 g (105,32 mmoles) de cloruro de amonio y 25,68 ml (147,5 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua, el sólido contenido se filtró, a continuación se agitó con agua durante 30 min a 50 °C, se filtró de nuevo y se lavó con agua. Se obtuvieron 4,59 g (65 % del valor teórico) del compuesto del título. De las fracciones de filtrado combinadas (diclorometano/agua) se separaron las fases. La fase de diclorometano se lavó en cada caso una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se agitó con algo de acetonitrilo y se filtró. Se obtuvieron otros 1,29 g (17 % del valor teórico; pureza del 93 %) del compuesto del título.

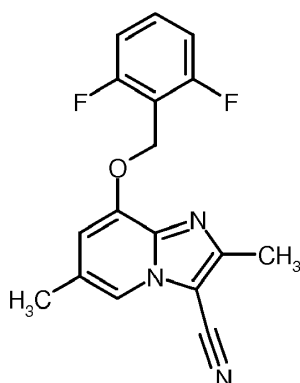
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,64$  min

EM (ESpos):  $m/z = 332$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,31$  (s, 3H), 2,50 (s, 3 H; oculto bajo la señal de DMSO), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,35 (s a., 2 H), 7,53-7,63 (m, 1 H); 8,62 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 41A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo



Se dispusieron 5,7 g (17,20 moles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 40A en 77 ml de THF y se mezclaron con 3,56 ml (44,0 mmoles) de piridina. Después se añadieron gota a gota a TA 6,22 ml (44,0 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a TA. Después de finalizar el tiempo de reacción se añadió en agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 N así como una vez con solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se secó durante una noche al vacío. Se obtuvieron 5,47 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

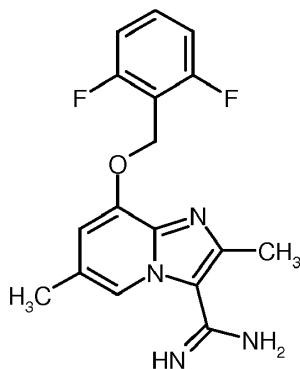
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,12$  min

EM (ESpos):  $m/z = 314$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,37$  (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,23 (t, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 42A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida



Se hicieron reaccionar 5,47 g (17,46 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 41A en analogía al Ejemplo 37A. Se obtuvieron 1,28 g (22 % del valor teórico) del compuesto del título.

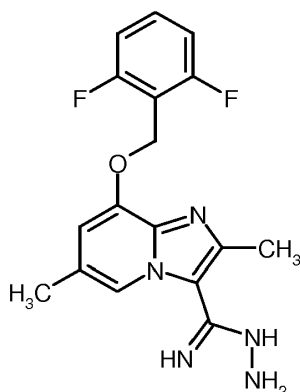
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESpos):  $m/z = 331,3$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,35$  (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,25 (s a., 3 H).

#### **Ejemplo 43A**

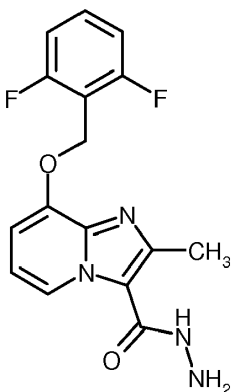
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidohidrazida



- 5 Se dispusieron 600 mg (1,82 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida del Ejemplo 42A en etanol (15 ml), se mezclaron con 2,025 ml (14,53 mmoles) de trietilamina y después con 220  $\mu$ l (3,63 mmoles) de hidrazina hidrato (el 80 %). Se agitó durante una noche a 50 °C y después se concentró al vacío. Se obtuvieron 681 mg de producto en bruto.  
 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,55$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 346,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 44A**

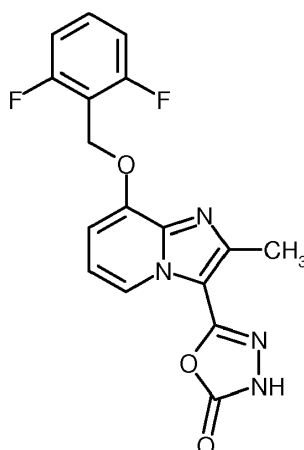
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbohidrazida



- 10  
 15 Se dispusieron 3 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 16A, 9,4 mmoles), 5,4 g de clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (28,3 mmoles, 3 equivalentes) y 3,8 g de 1H-benzotriazol-1-ol (28,3 mmoles, 3 equivalentes) a TA en DMF. Después de 30 min se añadieron 1,4 ml de hidrazinahidrato (28,3 mmoles, 1,4 g, 3 equivalentes) así como 3,9 ml de trietilamina (28,3 mmoles, 2,9 g, 3 equivalentes) y se agitaron durante 6 h a TA. Después se mezcló la mezcla de reacción con agua y éster de etilo de ácido acético. La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 3,1 g (85 % del valor teórico, pureza del: 85 %) del compuesto del título.  
 20 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,58$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 333$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 45A**

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



- 5 Se dispusieron 3,1 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbohidrazida (Ejemplo 44A, 7,9 mmoles, 1 equivalente) a TA en 23,7 ml de DMF y se mezclaron con 1,35 g de di-1H-imidazol-1-ilmetanona (IQD; 8,3 mmoles, 1,05 equivalentes). Se agitó durante una noche a TA y se mezcló después con agua. El sólido producido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 0,71 g (23 % del valor teórico) del compuesto del título.

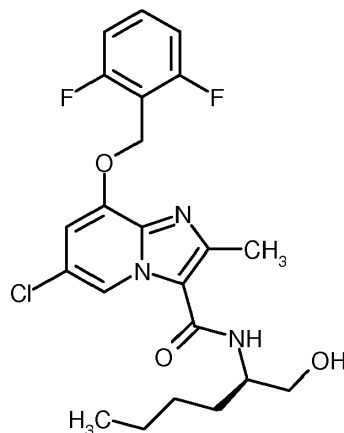
CL-EM (método 2):  $R_t = 1,01$  min

EM (ESpos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,55$  (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 5,32 (s, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 12,61 (s a., 1 H).

#### 10 **Ejemplo 46A**

6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 Se mezclaron 80 mg de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 11 A, 0,23 mmoles, 1 equivalente) en 0,72 ml de DMF sucesivamente con 37,2 mg de (2R)-2-aminohexan-1-ol (0,32 mmoles, 1,4 equivalentes), 112 mg de HATU (0,3 mmoles, 1,3 equivalentes) y 0,112 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (0,68 mmoles, 3 equivalentes) y se agitó durante una noche a TA. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío. Se obtuvieron 88 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,05$  min

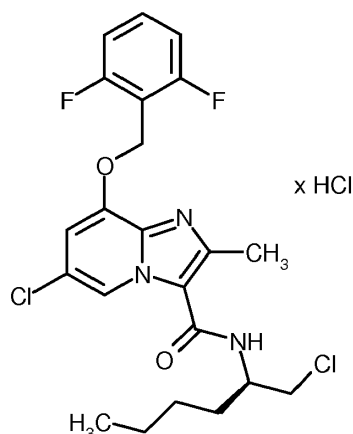
EM (ESpos):  $m/z = 452,1$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (s, 3 H), 1,25 - 1,40 (m, 4 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 3,39 - 3,56 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,67 - 4,79 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,13 - 7,32 (m, 3 H), 7,53 - 7,66 (m, 2 H), 8,59 - 8,67 (m, 1 H), [otras señales ocultas bajo los picos de disolvente].

#### **Ejemplo 47A**

Clorhidrato de 6-cloro-N-[(2R)-1-clorohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





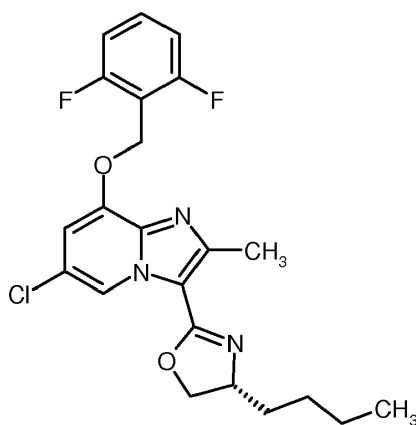
Se dispusieron 270 mg de 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 46A, 0,6 mmoles, 1 equivalente) en 2,5 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota a 0 °C 0,13 ml de cloruro de tionilo (1,79 mmoles, 3 equivalentes) y se agitó durante 1 h a 0 °C y después durante una noche a TA. Después se concentró al vacío, se mezcló tres veces con diclorometano y se concentró de nuevo al vacío y se secó finalmente al vacío. Se obtuvieron 295 mg (97 % del valor teórico) de los compuestos del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,33$  min

EM (ESpos):  $m/z = 470,3$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 48A**

10 3-[(4R)-4-butil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 393 mg de clorhidrato de 6-cloro-N-[(2R)-1-clorohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 47A, 0,78 mmoles, 1 equivalente) en 79 ml de DMF, se mezclaron con 1 g de azida sódica (15,5 mmoles, 20 equivalentes) y se agitó durante 6 h a 60 °C. Después se añadieron 65 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 9:1, 7:3). Se obtuvieron 167 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

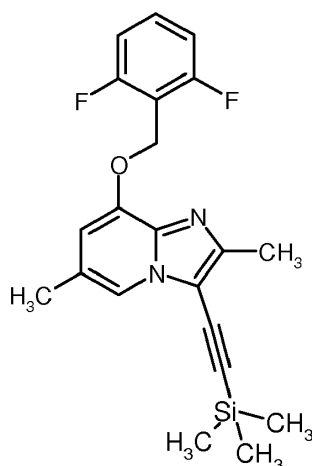
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,52$  min

EM (ESpos):  $m/z = 434,3$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,91$  (t, 3 H), 1,21 - 1,50 (m, 5 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 4,01 (m, 7,90 Hz, 1 H), 4,21 - 4,36 (m, 1 H), 4,43 - 4,57 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,16 - 7,35 (m, 3 H), 7,52 - 7,70 (m, 1 H), 9,29 (s, 1 H); [otras señales ocultas bajo los picos de disolvente].

#### **Ejemplo 49A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]piridina

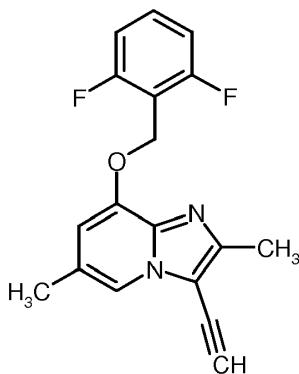


5 Se dispusieron 2,0 g (5,27 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 30A en 16 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 1,04 g (10,55 mmoles) de etinil(trimetil)silano, 152 mg (0,13 mmoles) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio-(II), 36 mg (0,19 mmoles) de yoduro de cobre (I) así como 1,04 ml (7,38 mmoles) de diisopropilamina y se agitó durante una noche a reflujo. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético y se extrajo con agua. Aquí no se produjo ninguna separación de fases. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se mezcló con algo de solución acuosa saturada de cloruro sódico. A continuación, las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5/1 a 7/3). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título (35 % del valor teórico; pureza de aproximadamente 64 %).

10 CL-EM (método 1):  $R_t = 1,25$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 385$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 50A**

15 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-etinil-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

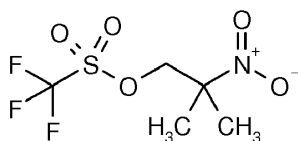


20 Se dispusieron 1,1 g (1,83 mmoles; pureza del 64 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 49A en 9,3 ml de metanol, se mezclaron con 25 mg (0,18 mmoles) de carbonato de potasio y se agitaron durante 1 h a TA. El residuo se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó con alto vacío. Se obtuvieron 0,97 g del compuesto del título (99 % del valor teórico; pureza de aproximadamente 60 %).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,91$  minpo  
EM (ESpos):  $m/z = 313$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 51A**

25 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo



Se dispusieron 1,0 g (8,40 mmoles) de 2-metil-2-nitropropan-1-ol en 20 ml de diclorometano, se mezclaron con 1,0 ml (12,59 mmoles) de piridina, se enfriaron a 0 °C y se mezclaron lentamente con un 1,85 ml (10,91 mmoles) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. A continuación se agitó durante 1 h a 0 °C. La evolución de la reacción se controló mediante DC (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 7/3, reactivo de tinción permanganato de potasio). La solución de reacción se lavó en cada caso una vez con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 2,18 g del compuesto del título (99 % del valor teórico). El compuesto del título se almacenó a -18 °C y se empleó sin purificación adicional.

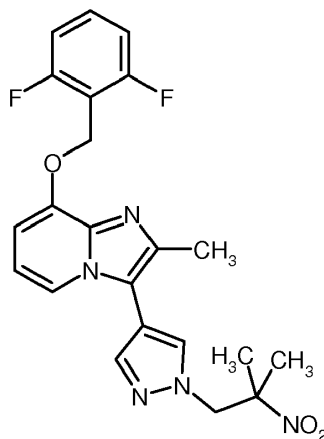
EM (método 13):

EM (ESpos):  $m/z = 269 (M+NH_4)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 1,64$  (s, 6 H), 5,13 (s, 2 H).

### Ejemplo 52A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 417 mg (1,23 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 45 en 7,5 ml de DMF con 479 mg (1,47 mmoles) de carbonato de cesio y con 435 mg (1,73 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometano sulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A y se agitó durante una noche a 100 °C. A continuación se añadieron 242 mg (0,96 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometano sulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A y se agitó durante 6 h a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con éster de etilo de ácido acético y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). El producto en bruto se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró, ... se secó con alto vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: primero ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 1/1, después diclorometano/solución de amoníaco metabólica 2 N 20/1). Se obtuvieron 193 mg del compuesto del título (33 % del valor teórico, pureza del 93 %).

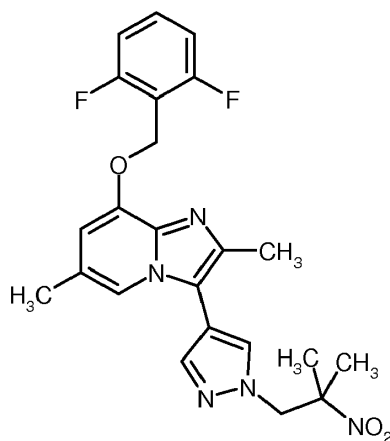
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,79$  min

EM (ESpos):  $m/z = 442 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 1,58$  (s, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,80 - 6,89 (m, 2 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H).

### Ejemplo 53A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 1,30 g (3,67 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 22,5 ml de DMF, se mezclaron con 1,43 g (4,40 mmoles) de carbonato de cesio así como con 2,53 g (10,07 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometano sulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A y se agitaron durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró, el precipitado se lavó con éster de etilo de ácido acético y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua y éster de etilo de ácido acético, la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 60/1). El producto en bruto se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 80/1). Se obtuvieron 412 mg del compuesto del título (24 % del valor teórico).

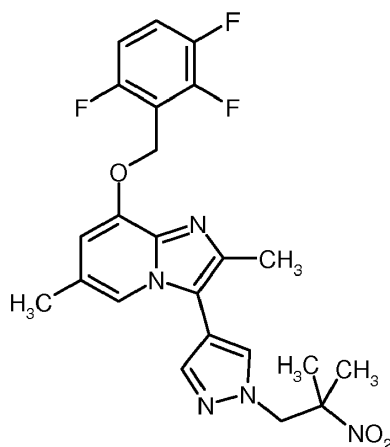
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,82$  min

EM (ESpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,57$  (s, 6 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 4,78 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 54A**

2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 100 mg (0,27 mmoles) de 2,6-dimetil-3-[(1H-pirazol-4-il)-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 86 en 3,8 ml de THF, se mezclaron con 12 mg (0,32 mmoles) de hidruro sódico (al 65 %), se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente y se mezclaron a continuación con 213 mg (0,81 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometano sulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A en 0,3 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 80/1 después de 40/1). Se obtuvieron 94 mg del compuesto del título (65 % del valor teórico, pureza del 89 %).

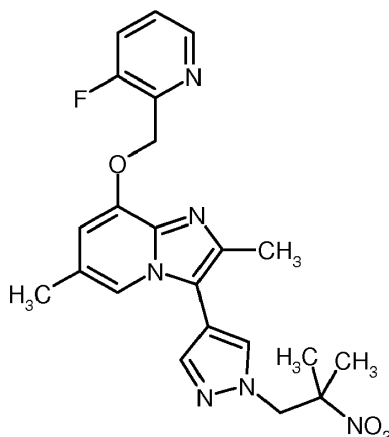
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,87$  min

EM (ESpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,58$  (s, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 6,78 - 6,87 (m, 1 H), 7,59 (s a., 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H).

**Ejemplo 55A**

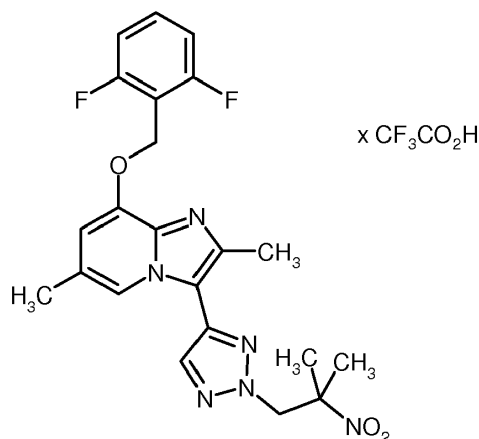
8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



- 5 Se dispusieron 95 mg (0,28 mmoles) de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 84 en 1,73 ml de THF, se mezclaron con 8,5 mg (0,70 mmoles) de hidruro sódico (al 95 %), se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente y a continuación se mezclaron con 185 mg (0,70 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se mezcló de nuevo con 2 mg (0,09 mmoles) de hidruro sódico (al 95 %), se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 74 mg (0,28 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/solución de amoniaco metabólico 2 N (60/1)). Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título (50 % del valor teórico, pureza del 93 %).
- 10
- 15 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,75$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 56A**

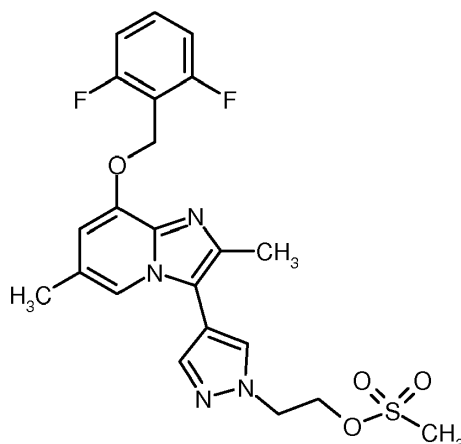
Trifluoroacetato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[2-(2-metil-2-nitropropil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



- 20 Se mezclaron 70 mg (0,13 mmoles; pureza de aproximadamente el 84 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 82 en 1,8 ml de THF y 0,45 ml de DMF con 6,1 mg (0,15 mmoles) de hidruro sódico (al 60 %) y se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 95 mg (0,38 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se mezcló con algo de agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo(agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título (48 % del valor teórico, pureza de aproximadamente el 75 %) y se continuó haciendo reaccionar sin purificación adicional.
- 25
- 30 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,93$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 57A**

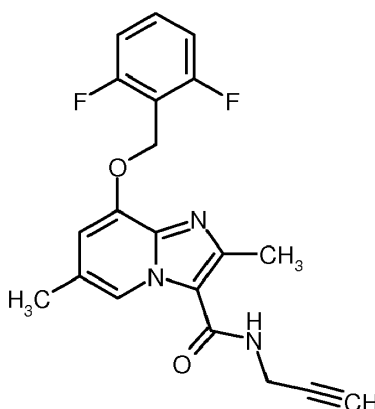
Metanosulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo



5 Se disolvieron 780 mg (1,72 mmoles; pureza de aproximadamente el 90 %) de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etanol del Ejemplo 91 con argón en 4,0 ml de diclorometano y se mezclaron con 0,72 ml (5,17 mmoles) de trietilamina. Se añadieron gota a gota con enfriamiento con hielo 0,16 ml (2,08 mmoles) de cloruro de ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min llegando lentamente a temperatura ambiente. A TA se añadieron 0,08 ml (1,04 mmoles) de cloruro de ácido metanosulfónico y después se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster de etilo de ácido acético/ciclohexano = 2/1). Se obtuvieron 608 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,78$  minEM (ESpos):  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,27 - 2,35$  (m, 6 H), 3,12 (s, 3 H), 4,52 - 4,69 (m, 4 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

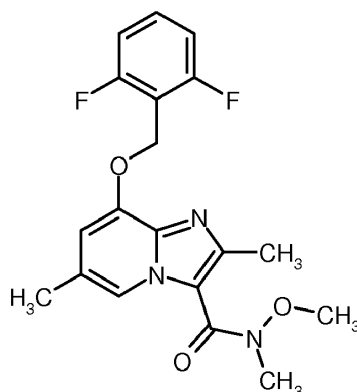
**Ejemplo 58A**8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-(prop-2-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

20 Se mezcló una mezcla de 1,00 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (3,01 mmoles) del Ejemplo 16A, 0,29 ml de propargilamina (4,5 mmoles) y 2,6 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (15,0 mmoles) en 6,0 ml de DMF con 1,49 g de HATU (3,91 mmoles) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 70 ml de agua, el sólido precipitado se agitó, se filtró, se volvió a lavar con agua y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 933 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,79$  minEM (ESpos):  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 2,32 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,13 - 3,17 (m, 1 H), 4,08 (dd, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H).

**Ejemplo 59A**30 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-metoxi-*N*,2,6-trimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se mezcló una solución de 2,50 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (7,52 mmoles) del Ejemplo 16A en 100 ml diclorometano con 2,16 g de EDCI (11,3 mmoles) y 1,73 g de HOBT (11,3 mmoles) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 9,2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (52,7 mmoles) y 3,67 g de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (37,6 mmoles) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró, el residuo se agitó en primer lugar con 200 ml de agua y a continuación con 150 ml de metiléter de *terc*-butilo y después se filtró. El sólido se recogió en éster de etilo de ácido acético y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico así como agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se agitó con éter de diisopropilo, se filtró y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 1,75 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

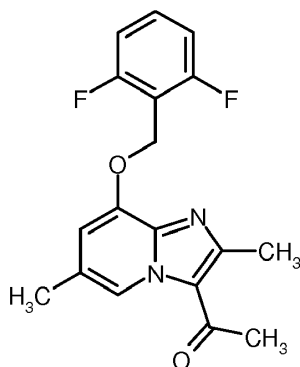
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,79$  min

EM (ESpos):  $m/z = 376$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,31 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 6,90 - 6,92 (m, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,96 - 7,99 (m, 1 H).

### Ejemplo 60A

1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona



Se añadieron gota a gota 1,97 ml de solución de bromuro de metilmagnesio 3 N en THF (5,9 mmoles) lentamente a una solución enfriada a 0 °C de 1,70 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-metoxi-*N*,2,6-trimetilimidazo-[1,2-a]piridin-3-carboxamida (4,53 mmoles) del Ejemplo 59A en 45 ml de THF. A continuación se agitó durante 15 min a 0 °C así como durante 2 h a TA. Se añadieron gota a gota 150 ml de agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con *n*-pentano, el sólido producido se filtró y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 1,24 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

DC (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 1:1):  $R_F = 0,32$

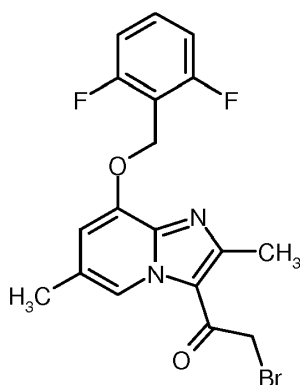
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,96$  min

EM (ESpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,37 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 9,11 (s, 1 H).

### Ejemplo 61A

2-bromo-1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona



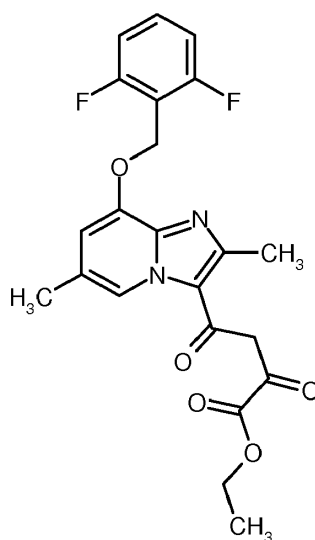
Se añadieron gota a gota 170  $\mu$ l de bromo (3,30 mmoles) a una suspensión de 990 mg de 1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona (3,00 mmoles) del Ejemplo 60A en 10 ml de bromuro de hidrógeno (33 % en ácido acético) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 40 ml de éter de diisopropilo, se agitó y a continuación se filtró el sólido. El sólido se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice 100 g, Gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético seguido de diclorometano/metanol 5:1). Se aislaron 317 mg (23 % del valor teórico, pureza del 90 %) así como 819 mg (47 % del valor teórico, pureza del 70 %) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,13$  min

EM (ESpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 62A**

4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2,4-dioxobutanoato de etilo



A una solución de 800 mg de 1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona (2,42 mmoles) del Ejemplo 61A y 493  $\mu$ l de éster de dietilo de ácido oxálico (3,63 mmoles) en 80 ml de THF a -40 °C se añadieron gota a gota 2,66 ml de solución de hexametilsilazano de litio 1 N en THF (2,66 mmoles) y se agitó durante 30 min a -40 °C así como durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron gota a gota 250 ml de agua, se extrajo varias veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 814 mg (62 % del valor teórico, pureza del 80 %) del compuesto del título.

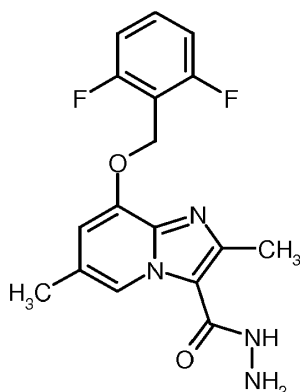
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,25$  min

EM (ESpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 63A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbohidrazida





Se dispusieron 1,474 g (4,09 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 15A en etanol (30 ml) y se mezclaron con 7,60 ml (195,11 mmoles) de hidrazina hidrato (al 80 %). Se agitó durante 2 días a reflujo, a continuación se mezcló con 3,80 ml (97,5 mmoles) de hidrazina hidrato (al 80 %) y se agitó durante 6 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se enfrió en el baño de hielo. El sólido se filtró, se volvió a lavar bien con agua y se secó durante una noche con alto vacío. Se obtuvieron 998 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

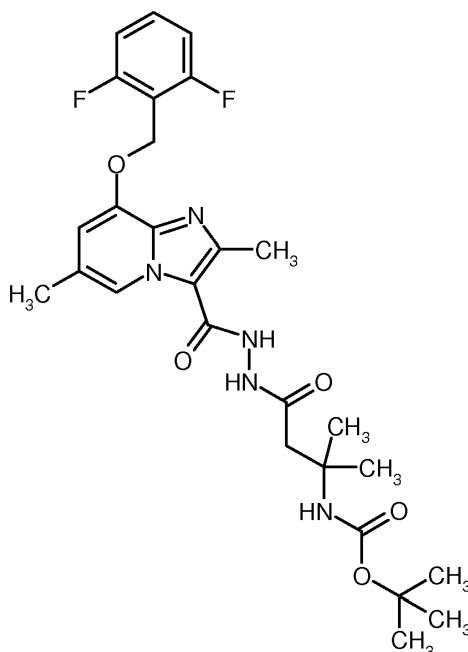
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,31$  (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,50 - 4,54 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,18 (s a., 1 H).

#### Ejemplo 64A

4-[2-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)hidrazino]-2-metil-4-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se dispusieron 125,5 mg (0,58 mmoles) de ácido 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico del Ejemplo 63A en 4 ml de DMF, se mezclaron con 266 mg (1,39 mmoles) de EDCI y 212 mg (1,39 mmoles) de HOBT, se agitó durante 30 min a TA. Después se mezcló con 200 mg (0,58 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbohidrazida del Ejemplo 63A y 0,24 ml (1,39 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 128 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,95$  min

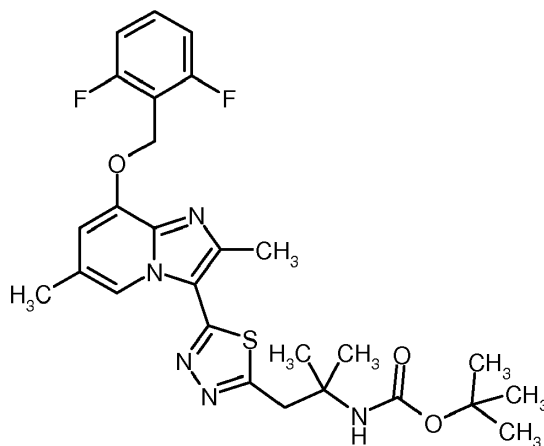
EM (ESpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,34$  (s, 6 H), 1,38 (s, 9 H), 2,32 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 6,57 (s a., 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,37 (s a., 1 H), 9,74 (s a., 1 H), 10,00 (s a., 1 H) [otros picos bajo

señales de disolvente].

### Ejemplo 65A

[1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



5

Se mezclaron 126 mg (0,13 mmoles; pureza del 55 %) de {4-[2-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)hidrazino]-2-metil-4-oxobutan-2-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 64A en 3 ml de THF con 77 mg (0,19 mmoles) de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson] y se agitaron durante 2 h a 100 °C en el microondas. Se añadieron 77 mg (0,19 mmoles) de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson] y se agitaron en primer lugar durante 8 h a 100 °C en el microondas y a continuación durante 11 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 12 mg (18 % del valor teórico) del compuesto del título.

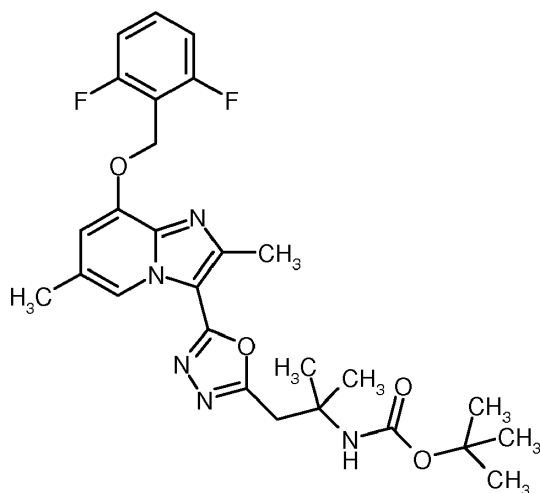
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,28$  min

EM (ESpos):  $m/z = 544$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15

### Ejemplo 66A

[1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



20 Se dispusieron 129 mg (0,24 mmoles) de {4-[2-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)hidrazino]-2-metil-4-oxobutan-2-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 64A en 4 ml de THF, se añadieron 169 mg (0,71 mmoles) de 1-(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-id-2,2-dióxido de 3,3,3-trietilo (reactivo de Burgess) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 80 °C en el microondas. Después de la concentración al vacío se obtuvieron 125 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo).

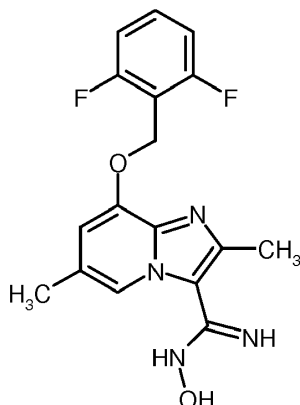
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,23$  min

EM (ESpos):  $m/z = 528$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

25

### Ejemplo 67A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida



Se dispusieron 500 mg (1,43 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonitrilo del Ejemplo 41A en 15 ml de etanol, se mezclaron con 0,43 ml (7,15 mmoles) de solución al 50 % de hidroxilamina y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se mezcló con 20 ml de agua y 1 ml de etanol. El sólido producido se filtró, se volvió a lavar con 10 ml de agua y se secó durante una noche con alto vacío. Se obtuvieron 512 mg del compuesto del título (90 % del valor teórico, pureza del 87 %).

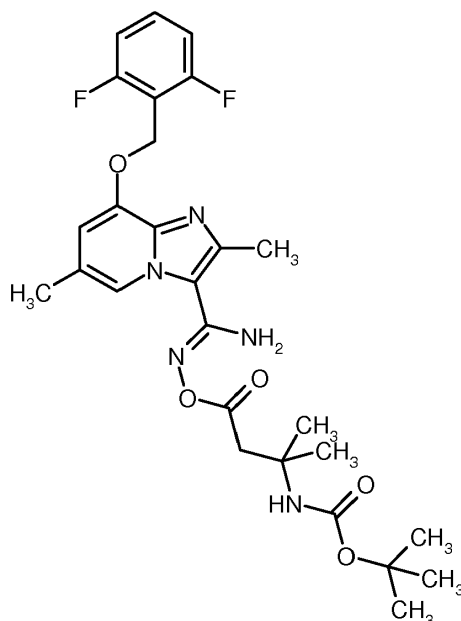
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,58$  min

EM (ESpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,28$  (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 5,87 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

### Ejemplo 68A

[4-({(Z)-amino{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil)amino}oxi)-2-metil-4-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



137 mg (0,63 mmoles) de ácido boc-3-amino-3-metil-butírico dispuestos en 5 ml de DMF se mezclaron con 121 mg (0,63 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 96,4 mg (0,63 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y se agitó durante 30 min a TA. Se suspendieron 250 mg (0,63 mmoles, al 87 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N'-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida del Ejemplo 67A en 3 ml de DMF, se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó durante 48 horas a TA. Después se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico) las fracciones de producto se concentraron en el rotavapor. Se obtuvieron 168 mg del compuesto del título (49 % del valor teórico).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,99$  min

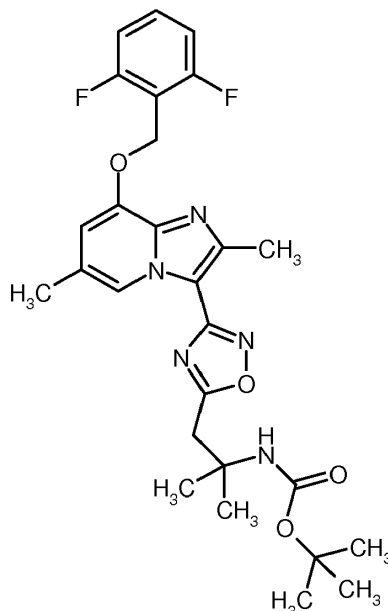
EM (ESpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32$  (s, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 2,29 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,83 - 2,89 (m, 2 H), 5,26 -

5,31 (m, 2 H), 6,76 - 6,81 (m, 2 H), 6,84 - 6,88 (m, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 1 H).

### Ejemplo 69A

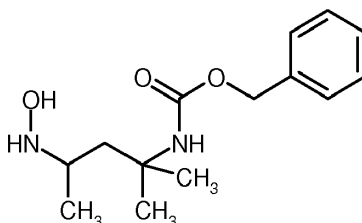
5 [1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



10 Se mezclaron 50 mg (0,09 mmoles) de [4-({[(Z)-amino{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}metilén]amino)oxi)-2-metil-4-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 68A en 3 ml de THF con 0,092 ml (0,09 mmoles) de solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF) y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó por alto vacío. Se obtuvieron 54 mg del compuesto del título. El producto se siguió usando sin purificación adicional.  
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,26$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 70A

15 [4-(hidroxiamino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de bencilo

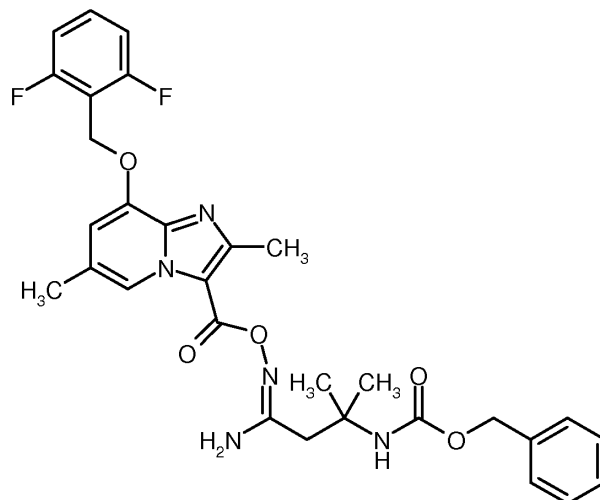


20 Se mezclaron 1,20 g (5,17 mmoles) de (1-cian-2-metilpropan-2-il)carbamato de bencilo en 10 ml de etanol con 1,58 ml (25,83 mmoles) en solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y se agitó durante una noche a TA. Se añadieron 1,58 ml (25,83 mmoles) de solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en 20 ml de éster de etilo de ácido acético y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,39 g del compuesto del título (cuantitativo). El producto se siguió usando sin purificación adicional.  
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 266$  (M+H)<sup>+</sup>  
25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,27$  (s, 6 H), 2,24 (s, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,89 - 6,95 (m, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 8,96 (s, 1 H).

### Ejemplo 71A

[(4Z)-4-amino-4-[[{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil]oxi]imino]-2-metilbutan-2-

il]carbamato de bencilo



5 Se mezclaron 313 mg (0,94 mmoles) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A en 5 ml de DMF con 180,6 mg (0,9 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-  
 10 etilcarbodiimida y 144 mg (0,94 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Se suspendieron 250 mg (0,94 mmoles) de [4-(hidroxiamino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de bencilo del Ejemplo 70A en 3 ml de DMF y se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó durante una  
 15 noche a TA. La solución de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico) y las fracciones de producto se concentraron en el rotavapor. Se obtuvieron 317 mg del compuesto del título (58 % del valor teórico).

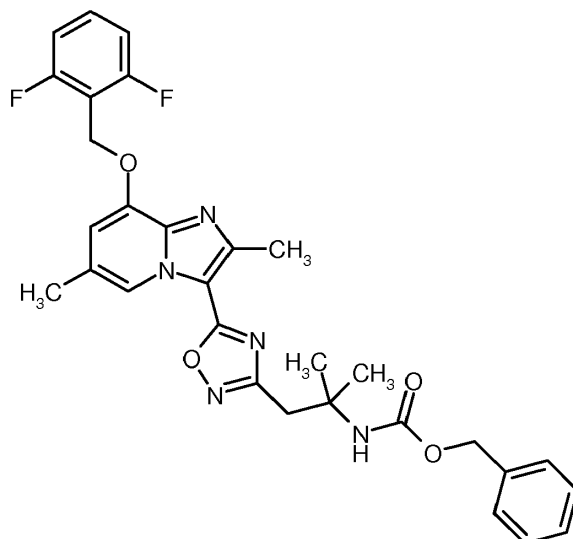
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,15$  min

EM (ESpos):  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (s, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,01 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,33 (s, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

### 15 **Ejemplo 72A**

[1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de bencilo



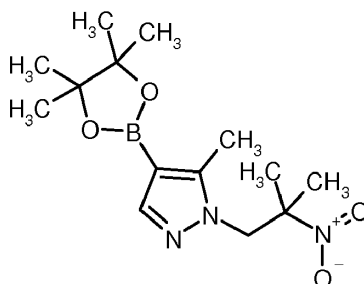
20 Se mezclaron 50 mg (0,09 mmoles) de [(4Z)-4-amino-4-[[{(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)oxi]imino]-2-metilbutan-2-il]carbamato de bencilo del Ejemplo 71A en 3 ml de THF con 0,09 ml (0,09 mmoles) de solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF) y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 58 mg del compuesto del título (cuantitativo). El producto se siguió usando sin purificación adicional.

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,36$  min

25 EM (ESpos):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 73A**

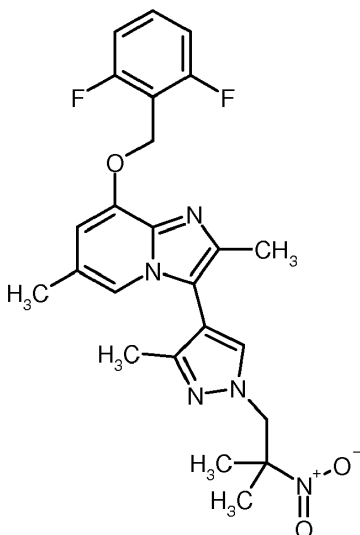
5-metil-1-(2-metil-2-nitropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



- Se mezclaron 300 mg (1,44 mmoles) de 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 4 ml de THF y 2 ml de DMF con 69 mg (1,72 mmoles) de hidruro sódico al 60 %, se agitó durante 10 min a TA y se mezclaron con 435 mg (1,73 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A. A continuación la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. Después se añadieron 29 mg (0,72 mmoles) de hidruro sódico al 60 %, se agitó durante 5 min a TA y a continuación se mezclaron con 181 mg (0,72 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A. La mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 1 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añadieron acetonitrilo y agua y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se concentraron y se secaron con alto vacío. Se obtuvieron 174 mg del compuesto del título (39 % del valor teórico).
- CL-EM (método 1):  $R_t = 1,10$  min
- EM (ESpos):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,24$  (s, 18 H), 2,18 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 7,70 (s, 1 H).

**Ejemplo 74A**

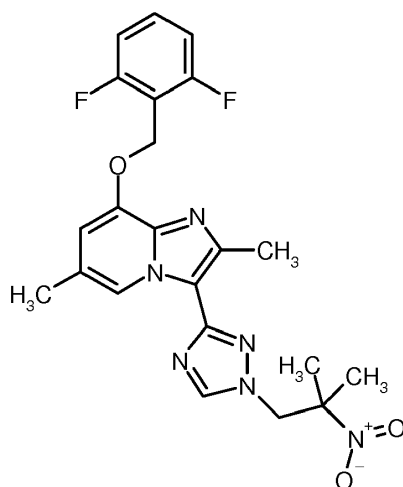
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[3-metil-1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



- Se mezclaron 186 mg (0,51 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 30A y 172 mg (0,56 mmoles) de 5-metil-1-(2-metil-2-nitropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol del Ejemplo 73A con argón en 10 ml de acetonitrilo con 30 mg (0,04 mmoles) de complejo de cloruro de bis-(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) diclorometano y 2 ml (2,0 mmoles) de solución acuosa de carbonato de potasio 1 M y se calentó durante una noche a 90 °C. Se filtró, el filtrado se mezcló con 3 gotas de agua y se purificó a través de la HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se concentraron en el rotavapor. Se obtuvieron 74 mg del compuesto del título (31 % del valor teórico).
- CL-EM (método 1):  $R_t = 0,92$  min
- EM (ESpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,54 - 1,61$  (m, 6 H), 1,96 (s, 3 H), 2,11 - 2,16 (m, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,66 - 4,71 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

**Ejemplo 75A**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin



5 Se mezclaron 200 mg (0,56 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 128 en 8 ml de THF y 2 ml de DMF con 27 mg de hidruro sódico al 60 % (0,68 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 424 mg (1,69 mmoles) de 2-nitropropiltrifluorometanosulfonato de 2-metilo del Ejemplo 51A y se agitó la reacción durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 2 ml de agua y se destiló THF en el rotavapor. Se añadieron 5 ml de acetonitrilo el sólido producido se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó con alto vacío. El filtrado se concentró, se agitó con 10 ml de agua y 2 ml de acetonitrilo, el residuo se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 287 mg del compuesto del título (cuantitativo).

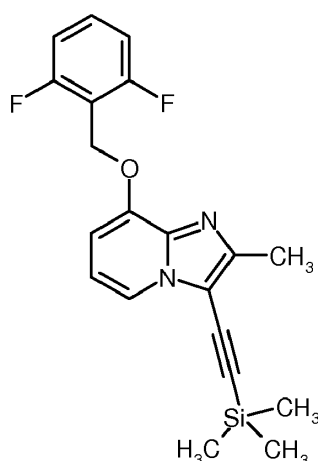
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,86$  min

EM (ESpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,59$  (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,95 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H), 7,61 (quin, 1 H), 8,75 - 8,86 (m, 2 H).

### Ejemplo 76A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]piridina



20 A 2,60 g (7,08 mmoles, pureza del 96 %) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 28A, 202 mg (1,06 mmoles) de yoduro de cobre(I), 0,50 g (0,71 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y 3,12 ml (22,41 mmoles) de trietilamina en 3,1 ml de THF se añadieron lentamente gota a gota 2 ml (14,15 mmoles) de trimetilsililacetileno y se agitó la mezcla de reacción durante 8 horas con argón a reflujo. Se concentró, el residuo se recogió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se concentraron y se secaron con alto vacío. Se obtuvieron 1,46 g del compuesto del título (56 % del valor teórico).

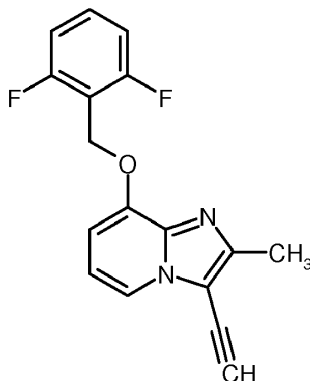
25 CL-EM (método 1):  $R_t = 1,23$  min

EM (ESpos):  $m/z = 371 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,29$  (s, 9 H), 2,34 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,23 (quin, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H).

### **Ejemplo 77A**

5 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



Se agitaron 1,46 g (3,93 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 76A y 54 mg (0,39 mmoles) de carbonato de potasio en 20 ml de metanol durante 30 min con argón a TA. Después se filtró, el residuo se lavó con metanol, el filtrado se concentró y se secó con alto vacío. Se obtuvieron

10 1,31 g del compuesto del título (84 % del valor teórico; pureza del 76 %).

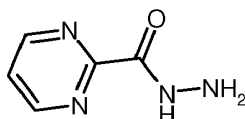
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,86$  min

EM (ESpos):  $m/z = 299 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2,30$  (s, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 - 7,02 (m, 2 H), 7,23 (quin, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,00 (dd, 1 H).

15 **Ejemplo 78A**

Pirimidin-2-carbohidrazida



La preparación del compuesto del título se puede realizar a través de las siguientes instrucciones: 1.) WOCKHARDT RESEARCH CENTRE; TRIVEDI, Bharat Kalidas; PATEL, Mahesh Vithalbai, documento WO2010/136971 A1, 2010 o 2.) gLAXO gROUP LIMITED; DEAN, David Kenneth; MUNOZ-MURIEDAS, Jorge; SIME, Mairi; STEADMAN, Jon graham Anthony; THEWLIS, Rachel Elizabeth Anne; TRANI, giancarlo; WALTER, Daryl Simon, documento WO2010/125102 A1, 2010.

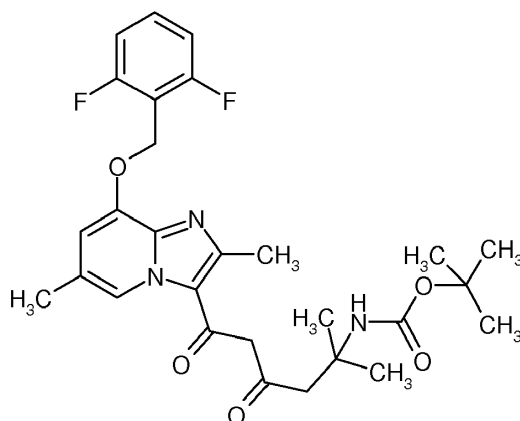
20

### **Ejemplo 79A**

Éster de *terc*-butilo de ácido (6-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-4,6-dioxohexan-2-il)carbamídico

25



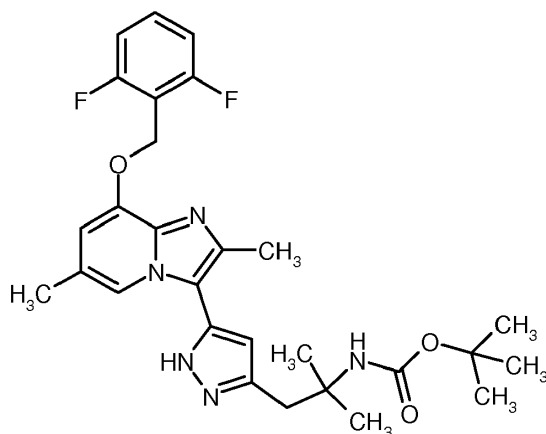


Se agitó una mezcla de 98,6 mg (0,454 mmoles) de ácido 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (CAS 129765-95-3) y 73,6 mg (0,454 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol en 2 ml de THF seca durante 3 h a temperatura ambiente. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución recién preparada de 150 mg (0,454 mmoles) de 1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona del Ejemplo 60A y 0,454 ml (0,454 mmoles) de hexametildisil ácido de litio (1 M en tetrahidrofurano) en 5 ml de tetrahidrofurano seco que se había agitado bajo argón a -40 °C. Después de 30 min a -40 °C y 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y éster de etilo de ácido acético (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con éster de etilo de ácido acético (2x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, por lo que se obtuvieron 200 mg de material en bruto que contenía el producto del título con un rendimiento del 8,4 % como producto secundario en una mezcla con material de partida. Se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (método 23):  $R_t = 1,39$  min;  $m/z = 530,36$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 80A**

15 Éster de *tert*-butilo de ácido [1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropan-2-il]carbamidico



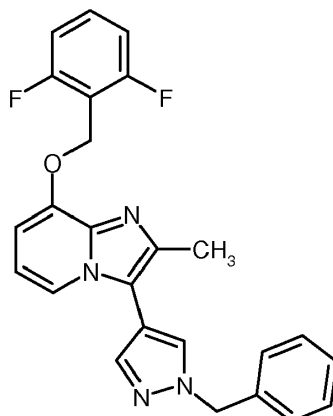
Se calentó una mezcla de 200 mg (0,032 mmoles, rendimiento del 8,4% en una mezcla) de éster de *tert*-butilo de ácido (6-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-4,6-dioxohexan-2-il)carbamidico del Ejemplo 79A y 21,7 mg (0,317 mmoles) de monoclórohidrato de hidrazida en 5 ml de etanol con irradiación por microondas durante 30 min a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre éster de etilo de ácido acético (15 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y las fases orgánicas se concentraron a sequedad al vacío, por lo que se obtuvieron 120 mg de material en bruto que contenía el producto del título con un rendimiento del 8% como producto secundario en una mezcla con material de partida de la etapa anterior. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional.

CL-EM (método 23):  $R_t = 1,00$  min;  $m/z = 526,38$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplos de realización:**

##### **Ejemplo 1**

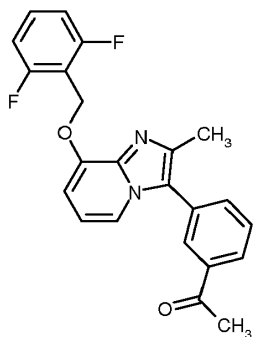
30 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



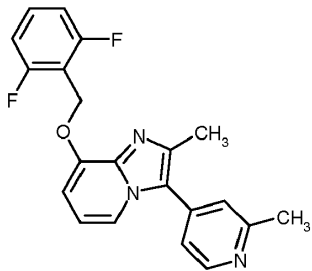
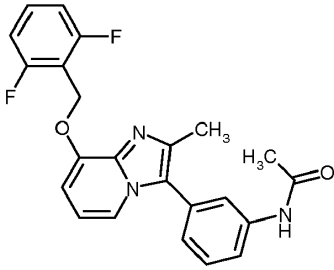
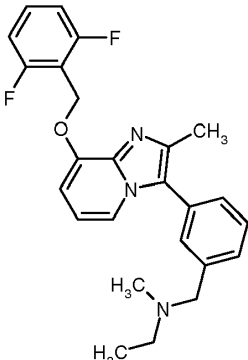
- 5 Se mezclaron 28 mg de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,1 mmoles, 1 equivalente) en 0,6 ml de 1,4-dioxano con 35 mg de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A), 5,8 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,005 mmoles, 0,05 equivalentes), 21 mg de carbonato de sodio (0,2 mmoles, 2 equivalentes) y 0,2 ml de agua y se agitó a 85 °C durante una noche. Después de finalizar el tiempo de reacción, la solución de reacción se filtró, se retiró 1,4-dioxano al vacío, el residuo se disolvió en algo de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 11). Se obtuvieron 0,6 mg (1,4% del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (método 12):  $R_t = 0,90$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

En analogía al Ejemplo 1 se prepararon los compuesto de ejemplo mostrados en la Tabla 1 al hacerse reaccionar 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A) con los correspondientes ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos.

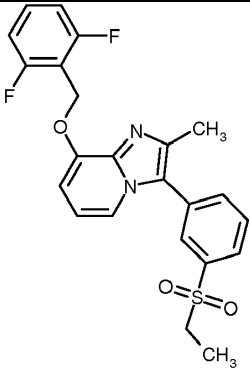
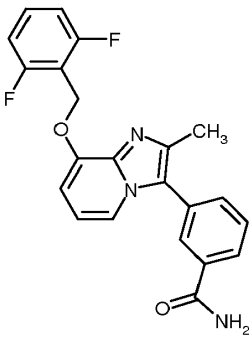
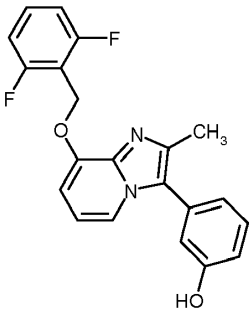
- 15 Tabla 1:

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
2	1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}fenil)etanona  (35% del valor teórico, pureza del 82%)	CL-EM (método 12): $R_t = 0,87$ min EM (ESpos): $m/z = 393,2$ (M+H) <sup>+</sup>

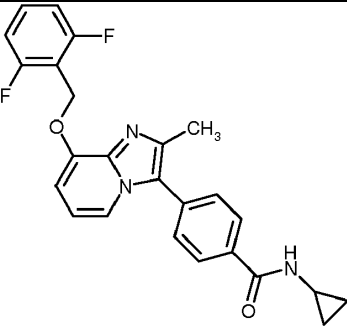
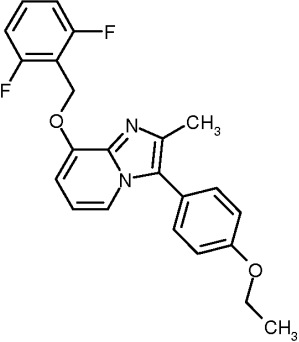
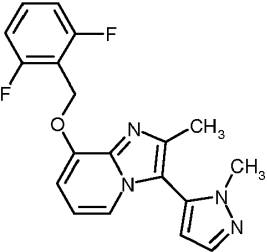
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
3	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(2-metilpiridin4-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(21% del valor teórico, pureza del 77%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,77$ min EM (ESpos): $m/z = 366,1$ (M+H) <sup>+</sup>
4	<p><i>N</i>-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}fenil)acetamida</p>  <p>(5% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,83$ min EM (ESpos): $m/z = 408,1$ (M+H) <sup>+</sup>
5	<p><i>N</i>-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-ilbencil)-<i>N</i>-metiletanamina</p>  <p>(31% del valor teórico) [1]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,64$ min EM (ESpos): $m/z = 422,3$ (M+H) <sup>+</sup>
6	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[3-(etilsulfonyl)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,85$ min EM (ESpos): $m/z = 443,1$ (M+H) <sup>+</sup>

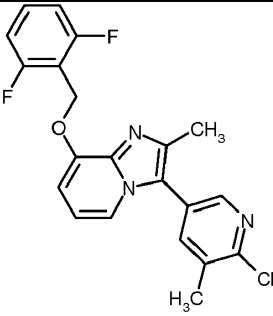
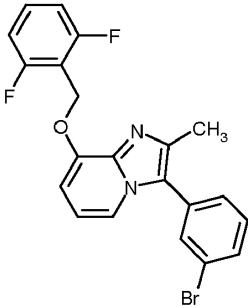
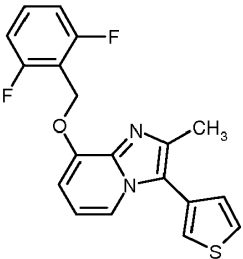
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(32% del valor teórico, pureza del 83%)</p>	
	<p>3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}benzamida</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (27% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,78$ min EM (ESpos): $m/z = 394,1$ (M+H) <sup>+</sup>
8	<p>3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}fenol</p>  <p>(33% del valor teórico, pureza del 89%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,83$ min EM (ESpos): $m/z = 367,1$ (M+H) <sup>+</sup>
9	<p><i>N</i>-ciclopropil-4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}benzamida</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,84$ min EM (ESpos): $m/z = 434,2$ (M+H) <sup>+</sup>

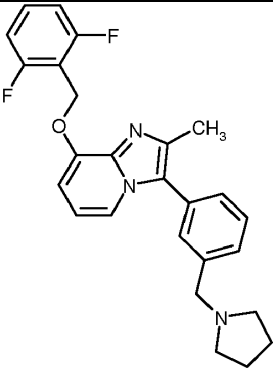
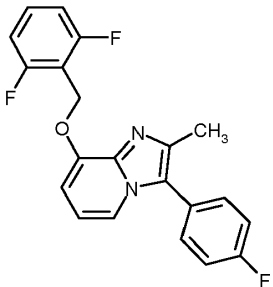
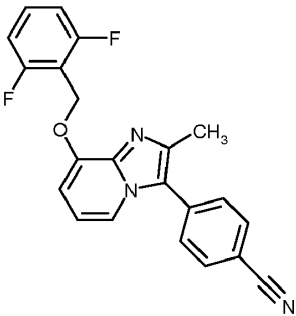
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(12% del valor teórico)</p>	
10	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(4-etoxifenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(45% del valor teórico, pureza del 80%)</p>	CL-EM (método 12): R <sub>t</sub> = 0,93 min EM (ESpos): m/z = 395,2 (M+H) <sup>+</sup>
11	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(18% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): R <sub>t</sub> = 0,94 min EM (ESpos): m/z = 355,0 (M+H) <sup>+</sup>
12	<p>3-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): R <sub>t</sub> = 0,94 min EM (ESpos): m/z = 400,1 (M+H) <sup>+</sup>

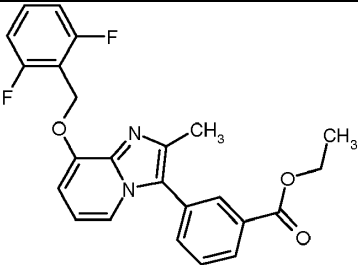
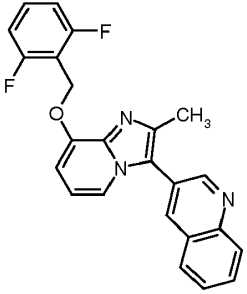
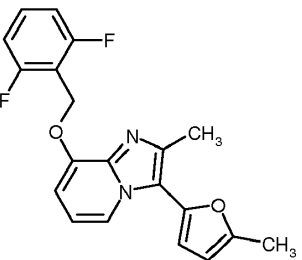
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(4% del valor teórico, pureza del 84%)</p>	
13	<p>3-(3-bromofenil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(12% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,86$ min EM (ESpos): $m/z = 430,0$ (M+H) <sup>+</sup>
14	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(3-tienil)imidazo [1,2-a]piridina</p>  <p>Se empleó el éster de pinakol de ácido borónico. (26% del valor teórico, pureza del 80%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,87$ min EM (ESpos): $m/z = 357,0$ (M+H) <sup>+</sup>
15	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,65$ min EM (ESpos): $m/z = 434,3$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

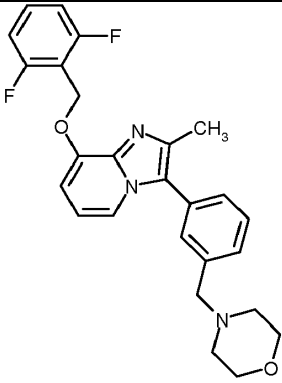
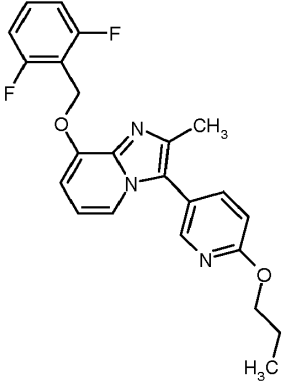
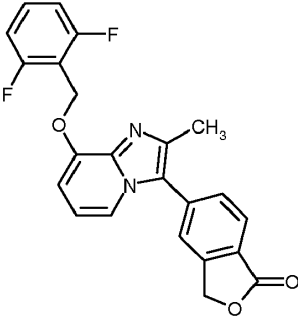
Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(11% del valor teórico) [2]</p>	
16	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(4-fluorofenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(31% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,89$ min EM (ESpos): $m/z = 369,1$ (M+H) <sup>+</sup>
17	<p>4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzonitrilo</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (6% del valor teórico, pureza del 87%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,89$ min EM (ESpos): $m/z = 376,1$ (M+H) <sup>+</sup>
18	<p>Etil-3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzoato</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,93$ min EM (ESpos): $m/z = 423,2$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

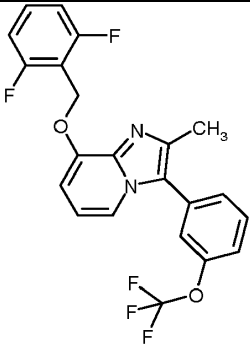
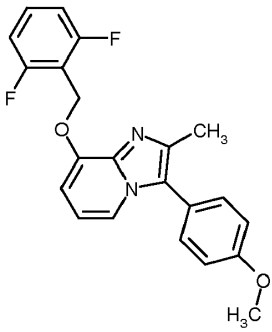
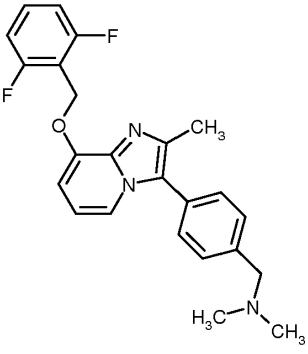
Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(39% del valor teórico, pureza del 82%)</p>	
<b>19</b>	<p>3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}quinolina</p>  <p>(16% del valor teórico, pureza del 77%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,93$ min EM (ESpos): $m/z = 423,2$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>20</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(5-metil-2-furil)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(26% del valor teórico, pureza del 84%) [3]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,94$ min EM (ESpos): $m/z = 353,0/356,0$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>21</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,96$ min EM (ESpos): $m/z = 419,1$ (M+H) <sup>+</sup>



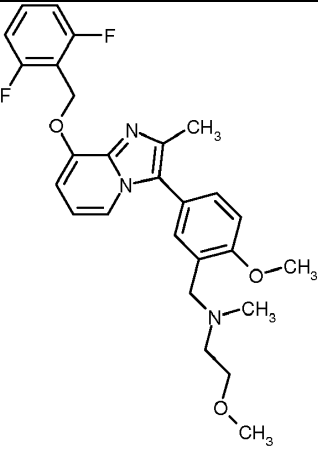
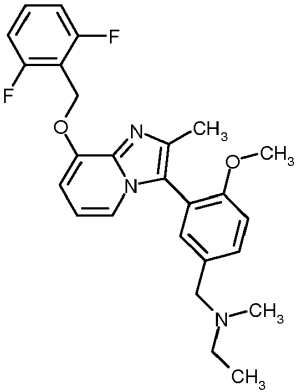
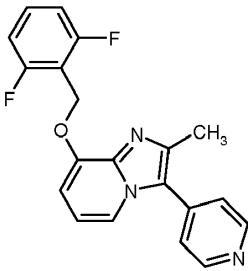
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(32% del valor teórico)</p>	
22	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(6-propoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(4% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,94$ min EM (ESpos): $m/z = 410,1 (M+H)^+$
23	<p>5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-benzofuran-1(3H)-ona</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (8% del valor teórico) [4]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,85$ min EM (ESpos): $m/z = 407,0 (M+H)^+$
24	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,97$ min EM (ESpos): $m/z = 435,0 (M+H)^+$

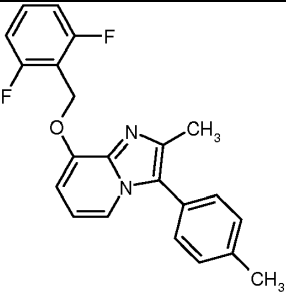
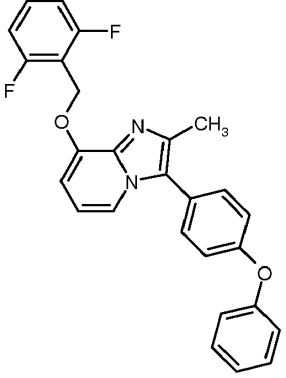
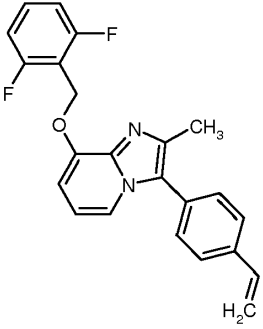
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(20% del valor teórico, pureza del 78%)</p>	
25	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(4-metoxifenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(4% del valor teórico, pureza del 84%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,89$ min EM (ESpos): $m/z = 400,1$ (M+H) <sup>+</sup>
26	<p>1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina</p>  <p>(39% del valor teórico, pureza del 82%) [5]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,90$ min EM (ESpos): $m/z = 381,2$ (M+H) <sup>+</sup>
27	<p>N-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metoxibencil)-2-metoxi-N-metiletanamina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,67$ min EM (ESpos): $m/z = 482,3$ (M+H) <sup>+</sup>

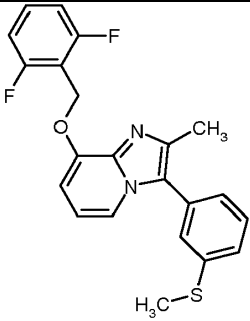
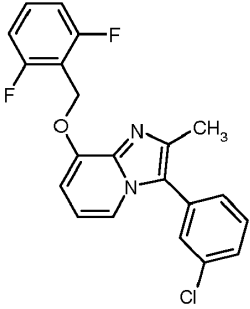
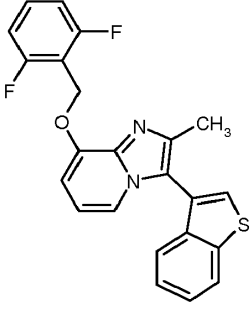
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(33% del valor teórico) [6]</p>	
28	<p><i>N</i>-(3-(8-((2,6-difluorobenzil)oxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-metoxibencil)-<i>N</i>-metiletanamina</p>  <p>(25% del valor teórico) [7]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,65$ min EM (ESpos): $m/z = 452,2$ (M+H) <sup>+</sup>
29	<p>8-((2,6-difluorobenzil)oxi)-2-metil-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(13% del valor teórico, pureza del 81%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,79$ min EM (ESpos): $m/z = 352,2$ (M+H) <sup>+</sup>
30	<p>8-((2,6-difluorobenzil)oxi)-2-metil-3-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,92$ min EM (ESpos): $m/z = 365,1$ (M+H) <sup>+</sup>

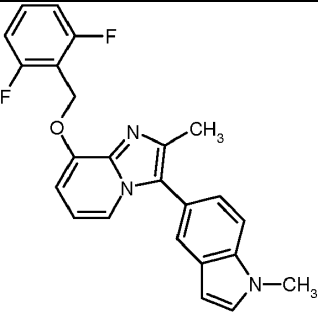
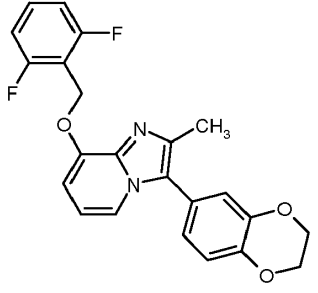
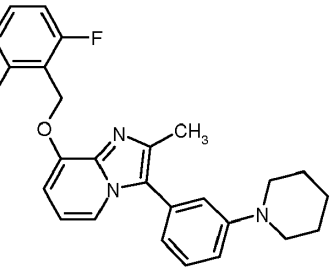
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(27% del valor teórico)</p>	
31	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(4-fenoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(7% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,01$ min EM (ESpos): $m/z = 443,2$ (M+H) <sup>+</sup>
32	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(4-vinilfenil)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(3% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,95$ min EM (ESpos): $m/z = 377,1$ (M+H) <sup>+</sup>
33	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,93$ min EM (ESpos): $m/z = 397,1$ (M+H) <sup>+</sup>

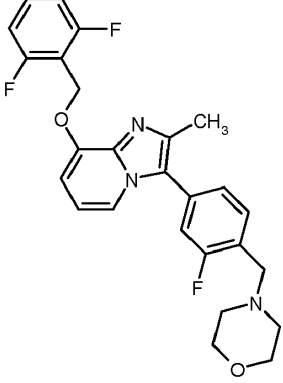
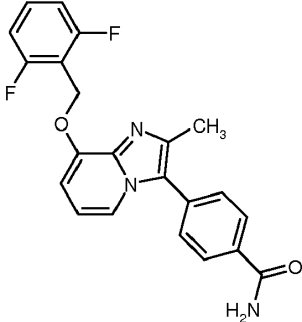
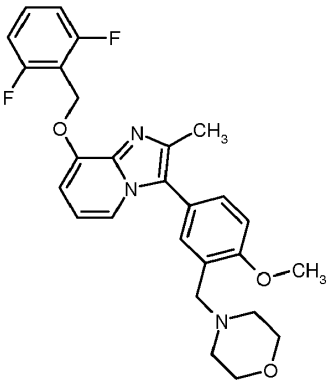
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(45% del valor teórico)</p>	
34	<p>3-(3-clorofenil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(29% del valor teórico, pureza del 77%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,93$ min EM (ESpos): $m/z = 385,1$ (M+H) <sup>+</sup>
35	<p>3-(1-benzotiofen-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a]piridina</p>  <p>(10% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,94$ min EM (ESpos): $m/z = 407,1$ (M+H) <sup>+</sup>
36	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,94$ min EM (ESpos): $m/z = 404,1$ (M+H) <sup>+</sup>

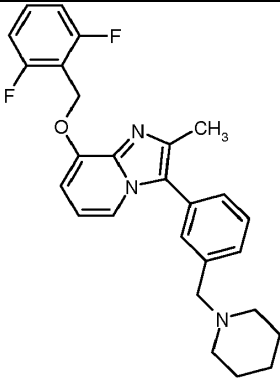
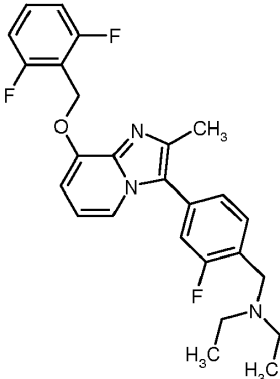
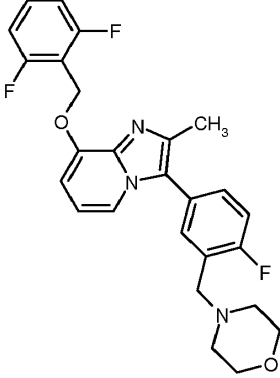
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>Se empleó el éster de pinakol de ácido borónico. (30% del valor teórico)</p>	
37	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(28% del valor teórico, pureza del 86%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,90$ min EM (ESpos): $m/z = 409,1$ (M+H) <sup>+</sup>
38	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(piperidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(31% del valor teórico, pureza del 93%) [8]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,92$ min EM (ESpos): $m/z = 434,2$ (M+H) <sup>+</sup>
39	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,65$ min EM (ESpos): $m/z = 468,2$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(42% del valor teórico) [9]</p>	
40	<p>4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}benzamida</p>  <p>(35% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,77$ min EM (ESpos): $m/z = 394,2$ (M+H) <sup>+</sup>
41	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[4-metoxi-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(39% del valor teórico) [10]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,66$ min EM (ESpos): $m/z = 480,4$ (M+H) <sup>+</sup>
42	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,69$ min EM (ESpos): $m/z = 448,2$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(18% del valor teórico)</p>	
43	<p><i>N</i>-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-2-fluorobencil)-<i>N</i>-etiletanamina</p>  <p>(23% del valor teórico) [11]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,66$ min EM (ESpos): $m/z = 454,3$ (M+H) <sup>+</sup>
44	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[4-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(50% del valor teórico) [12]</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 0,65$ min EM (ESpos): $m/z = 468,2$ (M+H) <sup>+</sup>

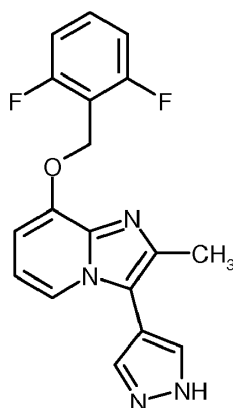
Se pueden preparar ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos no disponibles en el mercado según las siguientes instrucciones de la bibliografía:



- [1] Preparación de forma análoga a Leblanc, Catherine; Pulz, Robert Alexander; Stiefl, Nikolaus Johannes *patente*: US2009/181941 A1, 2009 de N-(3-bromobencil)-N-metiletanamina.
- [2] SIRTRIS PHARMACEUTICALS, INC.; Rebecca, L.; *patente*: WO2010/101949 A1, 2010.
- [3] Florentin y col., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1976, Vol. 13, p. 1265, 1266-1268, 1271.
- 5 [4] ELI LILLY AND COMPANY; Patent: WO2005/73205 A1, 2005.
- [5] Leblanc, Catherine; Pulz, Robert Alexander; Stiefl, Nikolaus Johannes; Patent: US2009/181941 A1, 2009.
- [6] Preparación de forma análoga a Leblanc, Catherine; Pulz, Robert Alexander; Stiefl, Nikolaus Johannes *patente*: US2009/181941 A1, 2009 de N-(5-bromo-2-metoxibencil)-2-metoxi-N-metiletanamina.
- [7] Preparación de forma análoga a Leblanc, Catherine; Pulz, Robert Alexander; Stiefl, Nikolaus Johannes *patente*: US2009/181941 A1, 2009 de N-(3-bromo-4-metoxibencil)-2-metoxi-N-metiletanamina.
- 10 [8] Preparación de forma análoga a Leblanc, Catherine; Pulz, Robert Alexander; Stiefl, Nikolaus Johannes *patente*: US2009/181941 A1, 2009 de 1-(3-bromofenil)piperidina.
- [9] Preparación de forma análoga a NOVARTIS AG; *patente*: WO2008/148867 A2, 2008 de 4-(4-bromo-2-fluorobencil)morfolina.
- 15 [10] Preparación de forma análoga a NOVARTIS AG; *patente*: WO2008/148867 A2, 2008 de 4-(5-bromo-2-metoxibencil)morfolina.
- [11] Preparación de forma análoga a ASTRAZENECA AB; *patente*: WO2008/32191 A2, 2008 de N-(4-bromo-2-fluorobencil)-N-etiletanamina.
- 20 [12] Preparación de forma análoga a NOVARTIS AG; *patente*: WO2008/148867 A2, 2008 de 4-(5-bromo-2-fluorobencil)morfolina.

### **Ejemplo 45**

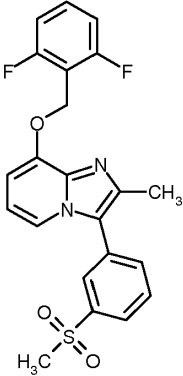
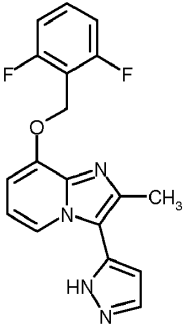
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



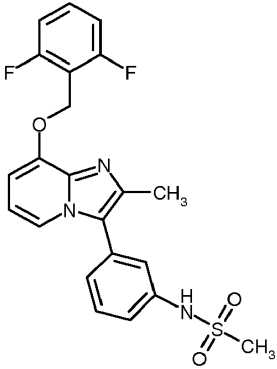
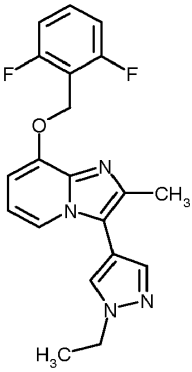
- 25 Se mezclaron 100 mg 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A, 0,28 mmoles, 1 equivalente) en una mezcla de 2 ml de etanol, 1 ml de agua y 1 ml de tolueno con argón sucesivamente con 95 mg de ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (0,85 mmoles, 3 equivalentes), 180 mg de fosfato de potasio y 15 mg de bis(tri-terc-butil-fosfin)paladio(0) (0,85 mmoles, 3 equivalentes). La suspensión se desgasifica con argón y se agita durante 30 segundos y después se agita durante 15 min a 120 °C en un microondas CEM Discover. Después de finalizar la
- 30 reacción, la mezcla de reacción se aplica sobre tierra de diatomeas y se purifica mediante Isolera. (columna: Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 10 g, eluyente: gradiente: 100% de ciclohexano a éster de etilo de ácido acético 100%). Se obtuvieron 23 mg (24% del valor teórico) del compuesto del título.
- CL-EM (método 1):  $R_t = 0,65$  min
- EM (ESpos):  $m/z = 341$  (M+H)<sup>+</sup>
- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,32$  (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 6,75 - 6,87 (m, 3 H), 7,18 - 7,29 (m, 3 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 2 H), 8,10 - 8,19 (m, 1 H), 13,25 (s, 1 H).

En analogía al Ejemplo 45 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 2 al hacerse reaccionar 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A con los correspondientes ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos disponibles en el mercado.

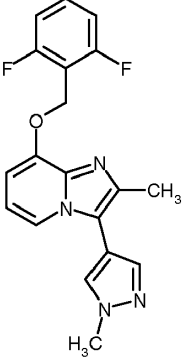
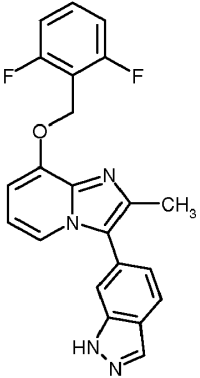
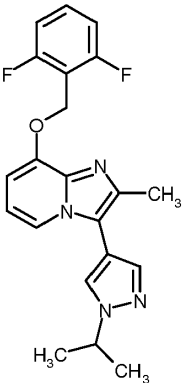
Tabla 2:

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
46	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[3-(metilsulfonyl)fenil]imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>El producto en bruto obtenido se agitó después de la cromatografía en gel de sílice con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío.</p> <p>(66% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 2): <math>R_t = 0,86</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 429,0</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,35</math> (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,80 - 7,92 (m, 2 H), 7,93 - 8,04 (m, 3 H) [otra señal oculta bajo picos de disolvente].</p>
47	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>El producto en bruto obtenido se agitó después de la cromatografía en gel de sílice con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío.</p> <p>(66% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,69</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 341,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 5,32</math> (s, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,81 - 6,96 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 7,50 - 7,69 (m, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,85 (dd, 2,13 Hz, 1 H), 13,17 (s a., 1 H) [otra señal oculta bajo picos de disolvente].</p>

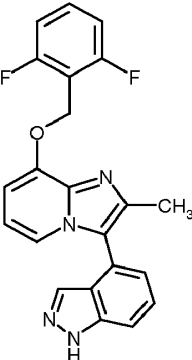
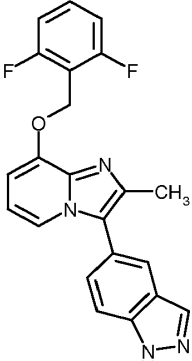
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
48	<p>N-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}fenil)metanosulfonamida</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. El producto en bruto se purificó posteriormente después de la cromatografía en gel de sílice mediante isolera a través de HPLC preparativa (procedimiento 10).</p> <p>(49% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 444,2</math> (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,33</math> (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,87 - 6,92 (m, 1 H), 7,20 - 7,35 (m, 5 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 9,92 (s, 1 H).</p>
49	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(43% del valor teórico)</p> <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico.</p>	<p>CL-EM (método 2): <math>R_t = 0,85</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 369,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 1,45</math> (t, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 4,23 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,74 - 6,89 (m, 2 H), 7,24 (s, 2 H), 7,50 - 7,66 (m, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H).</p>
50	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,63</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 355,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,31</math> (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,73 - 6,89 (m, 2 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,87 - 7,97 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H).</p>

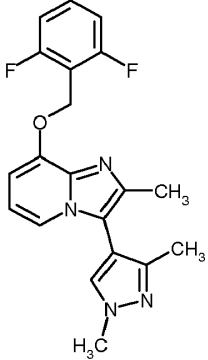
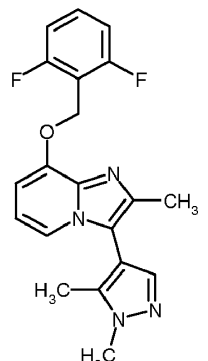
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (22% del valor teórico)</p>	
51	<p>6-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-1H-indazol</p>  <p>(22% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,72</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 391,1</math> (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,35</math> (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,74 - 6,97 (m, 2 H), 7,14 - 7,36 (m, 3 H), 7,53 - 7,69 (m, 2 H), 7,86 - 8,03 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 13,18 (s, 1 H).</p>
52	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico.</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 1,49</math> (d, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,78 - 6,86 (m, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H).</p>

(continuación)

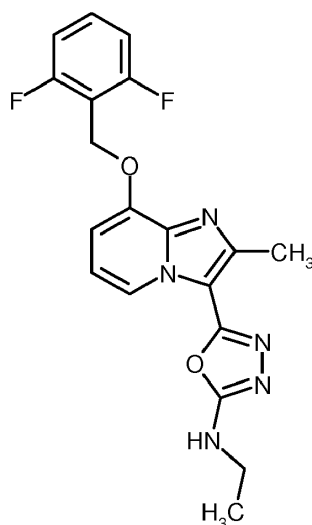
Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	El producto en bruto se purificó posteriormente después de la cromatografía en gel de sílice mediante isolera a través de HPLC preparativa (procedimiento 10).  (41% del valor teórico)	
53	<p>4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-1H-indazol</p>  <p>El producto en bruto se purificó posteriormente después de la cromatografía en gel de sílice mediante isolera a través de HPLC preparativa (procedimiento 10).  (9% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,72</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 391,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,29</math> (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 3 H), 7,47 - 7,75 (m, 5 H), 13,34 (s, 1 H).</p>
54	<p>5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-1H-indazol</p>  <p>El producto en bruto se purificó posteriormente después de la cromatografía en gel de sílice mediante isolera a través de HPLC preparativa (procedimiento 10).  (30% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 2): <math>R_t = 0,87</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 391,0</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,31</math> (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,78 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,89 - 7,92 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 13,24 (s, 1 H).</p>
55	8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,70</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 369,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 1,98</math> (s, 3 H),</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (25% del valor teórico)</p>	2,19 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 6,70 - 6,88 (m, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,51 - 7,66 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H).
56	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>Se empleó el éster de pinacol de ácido borónico. (13% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,71</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 369,2</math> (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,10</math> (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,73 - 6,78 (m, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H).</p>

**Ejemplo 57**

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-N-etil-1,3,4-oxadiazol-2-amina



Se suspendieron 50 mg de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona del Ejemplo 45A, 0,13 mmoles, 1 equivalente) a TA en 1,3 ml de etanol, se mezclaron con 0,19 ml de etilamina 2 M en THF (0,4 mmoles, 3 equivalentes) y se agitaron durante 2,5 h a 80 °C en un microondas CEM Discover. Después se concentró al vacío, a continuación el residuo se disolvió en una mezcla de 1 ml de acetonitrilo y 3 ml de diclorometano y se mezcló sucesivamente con 0,09 ml de trietilamina (0,6 mmoles, 5 equivalentes) y 0,04 ml de tetraclorometano (0,4 mmoles, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 50 °C y después se concentró al vacío. El producto en bruto se separó con una mezcla de eluyentes de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético a través de Biotage. El producto obtenido así se purificó posteriormente a través de una HPLC preparativa (columna: Sunfire C 18, 5 µm, 250 x 20 mm, eluyente: 45% de metanol + TFA). Se obtuvieron 18 mg (36% del valor teórico) del compuesto del título.

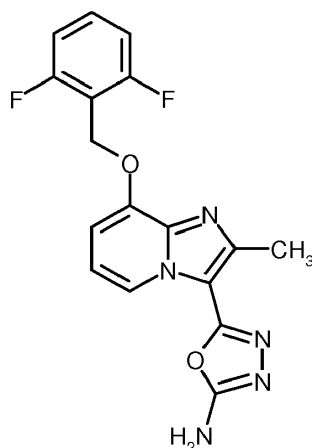
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,82$  min

EM (ESpos):  $m/z = 386,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,21$  (t, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 3,22 - 3,36 (m, 2 H), 5,30 - 5,45 (s, 2 H), 7,19 - 7,34 (m, 4 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 1 H), 8,85 - 8,97 (d, 1 H).

### Ejemplo 58

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-amina



Se mezclaron 85 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-carbohidrazida del Ejemplo 44A, 0,2 mmoles, 1 equivalente) y 43 mg de bromociano (0,4 mmoles, 2 equivalentes) en 2,25 ml de 1,4-dioxano con 2,3 ml de solución acuosa de carbonato sódico 0,1 M (0,23 mmoles, 1,1 equivalentes). Se agitó durante una noche a TA y después se extrajo con éster de etilo de ácido acético y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró con rota vapor. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 32 mg (44% del valor teórico) del compuesto del título.

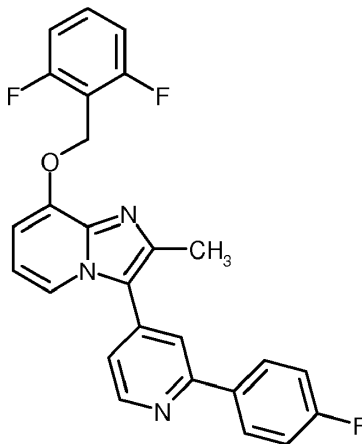
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,70$  min

EM (ESpos):  $m/z = 358,1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,57$  (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,31 (s, 2 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 8,85 (dd, 2,36 Hz, 1 H).

**Ejemplo 59**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[2-(4-fluorofenil)piridin-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



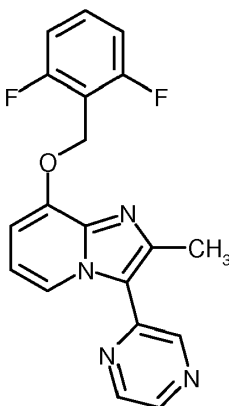
- 5 Se agitaron 2,2 mg de acetato de paladio(II) (0,01 mmoles, 0,05 equivalentes) y 8 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos, 0,02 mmoles, 0,1 equivalente) en 0,35 ml de acetonitrilo durante 15 min a TA. Después se añadieron primero una solución de 82 mg de carbonato de potasio (0,6 mmoles, 3 equivalentes) en 0,5 ml de agua, después una solución de 77 mg de 2-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,3 mmoles, 1,3 equivalentes) en 0,35 ml de acetonitrilo y a continuación 70 mg de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A, 0,2 mmoles, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a reflujo. Después del enfriamiento se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de Millipore y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético, se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 56 mg (63% del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,95$  minEM (ESpos):  $m/z = 446,3$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,43$  (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 6,88 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,34 (t, 2 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,19 - 8,26 (m, 2 H), 8,73 - 8,86 (m, 1 H).

**Ejemplo 60**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina



- 25 Se mezclaron 350 mg de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 28A, 0,99 mmoles, 1 equivalente) en 10,5 ml de DMF con 600 mg de 2-(tributilestanil)pirazina (1,6 mmoles, 1,7 equivalentes) y 60 mg de ditrifetilfosfano de dicloropaladio (0,09 mmoles, 0,125 equivalentes). La preparación se repartió en 4 preparaciones y se agitó cada una durante 1 h a 120 °C en un microondas CEM Discover. Después se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró con rota vapor. El residuo se absorbió sobre tierra de diatomeas y se purificó a través de Isolera (columna: Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g, eluyente: gradiente ciclohexano 100% a éster de etilo de ácido acético 100%). El sólido obtenido se agitó con



metanol, se filtró y se secó con alto vacío. El filtrado se concentró con rota vapor y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 56 mg (16% del valor teórico) del compuesto del título.

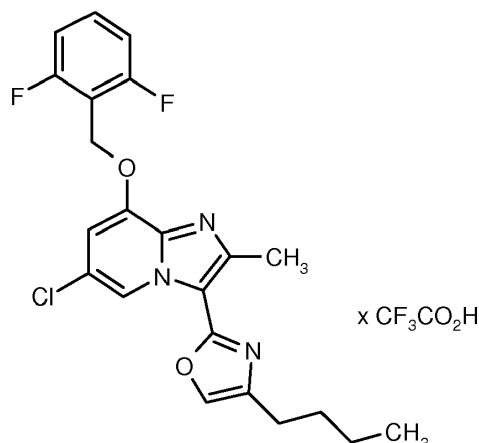
CL-EM (método 2):  $R_t = 0,93$  min

EM (ESpos):  $m/z = 353,1$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,58$  (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 6,95 (t, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,77 - 8,80 (m, 1 H), 8,85 - 8,90 (m, 1 H), 8,97 (d, Hz, 1 H).

### Ejemplo 61

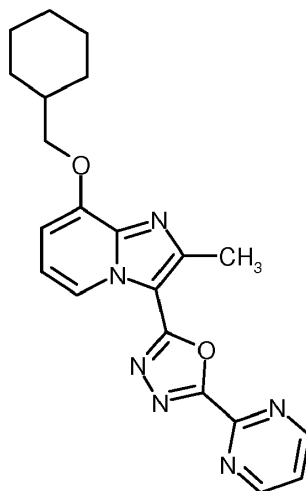
Trifluoroacetato de 3-(4-butil-1,3-oxazol-2-il)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



- 10 Se mezclaron 47 mg de 3-[(4S)-4-butil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (Ejemplo 48A, 0,1 mmoles, 1 equivalente) en 2,35 ml de tolueno con 44 mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 0,2 mmoles, 1,8 equivalentes) y se agitaron durante 45 min a 150 °C en el microondas. Después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético= 7:3). El producto obtenido se purificó posteriormente a través de HPLC preparativa (columna: Nucleodur C 18, 5  $\mu$ m, Gravity 21x100, eluyente: acetonitrilo/aguar + TFA 50% al 70%). Se obtuvieron 6 mg (10% del valor teórico) del compuesto del título.
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,94$  (s, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 2 H), 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 5 H), 5,38 (s, 2 H), 7,16 - 7,37 (m, 3 H), 7,54 - 7,68 (m, 1 H), 7,95 - 8,06 (m, 1 H), 9,14 - 9,26 (m, 1 H).

### Ejemplo 62

- 20 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-3-[5-(pirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]imidazo[1,2-a]piridina



- 25 Se dispusieron 15 mg de pirimidin-2-carbohidrazida (Ejemplo 78A, 0,11 mmoles, 1,1 equivalentes) y se añadieron con cloruro de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo (Ejemplo 26A, 0,1 mmoles, 1 equivalente), disueltos de 0,6 ml de cloruro de metilo. Después se mezcló la mezcla con 0,02 mg de piridina (0,3 mmoles, 3 equivalentes) y se agitó durante una noche a TA. Después de este tiempo se diluyó la preparación con 0,6 ml de cloruro de metileno y se mezclaron con enfriamiento con baño de hielo y sucesivamente con 0,05 mg

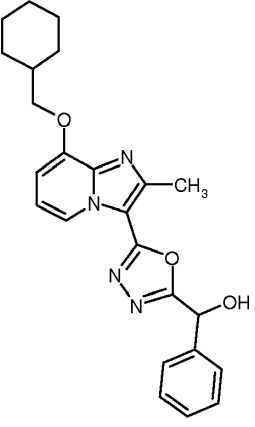
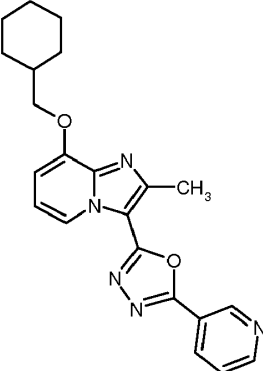
de piridina (0,6 mmoles, 6 equivalentes) y 0,112 mg de ácido trifluorometanosulfónico (0,4 mmoles, 4 equivalentes) y se agitó en primer lugar durante 1 h a 0 °C y después durante una noche a TA. El producto producido se purificó a través de la HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtuvieron 13 mg (30% del valor teórico; pureza del 92%) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (método 12):  $R_t = 1,15$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 391,2$  (M+H)<sup>+</sup>

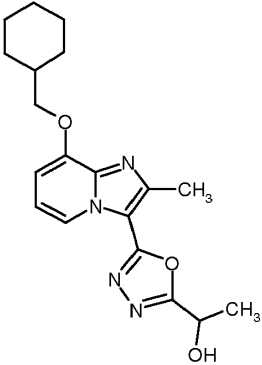
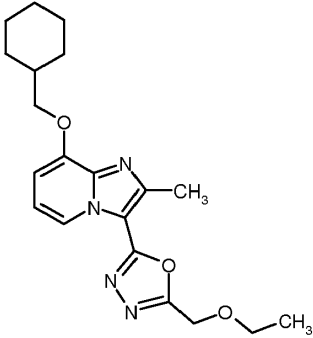
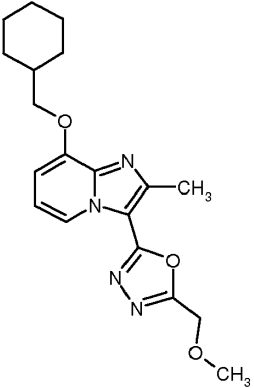
En analogía al Ejemplo 62 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 3 al hacerse reaccionar cloruro de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-carbonilo (Ejemplo 26A) con las correspondientes hidrazidas.

10

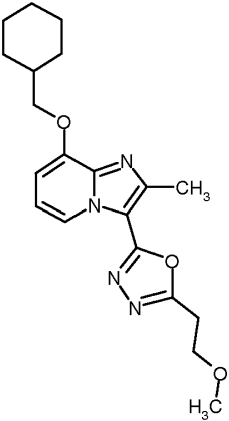
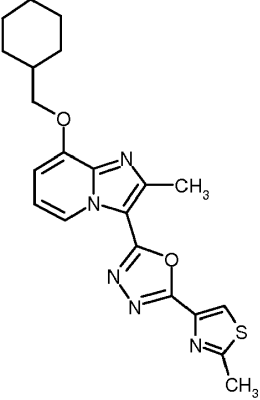
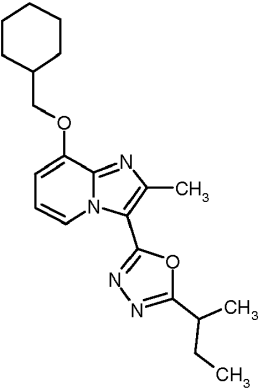
Tabla 3:

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
63	<p>{5-[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}(fenil)metanol</p>  <p>(3% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,16$ min EM (ESpos): $m/z = 319,2$ (M+H) <sup>+</sup>
64	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-3-[5-(piridin3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(23% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,25$ min EM (ESpos): $m/z = 390,2$ (M+H) <sup>+</sup>

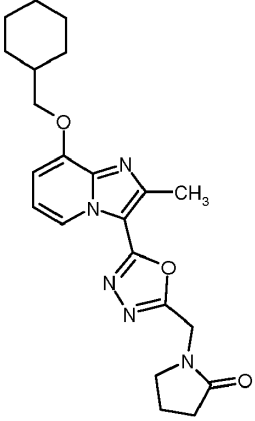
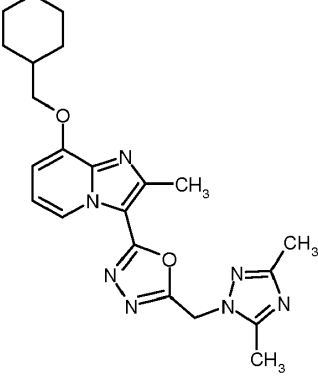
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
65	<p>1-{5-[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}etanol</p>  <p>(4% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,03$ min EM (ESpos): $m/z = 357,2$ (M+H) <sup>+</sup>
66	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-3-[5-(etoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(18% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,18$ min EM (ESpos): $m/z = 371,2$ (M+H) <sup>+</sup>
67	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-3-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(23% del valor teórico; pureza del 91%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,14$ min EM (ESpos): $m/z = 357,2$ (M+H) <sup>+</sup>
68	8-(ciclohexilmetoxi)-3-[5-(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-	CL-EM (método 12): $R_t = 1,12$ min

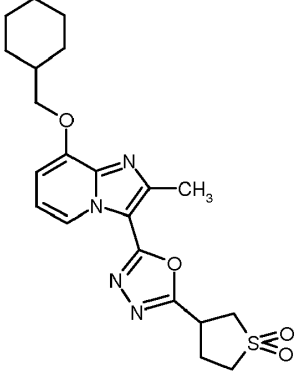
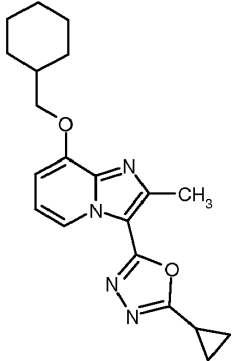
(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	<p>metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(25% del valor teórico)</p>	EM (ESpos): m/z = 371,2 (M+H) <sup>+</sup>
69	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-3-[5-(2-metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(13% del valor teórico)</p>	CL-EM (método 12): R <sub>t</sub> = 1,23 min EM (ESpos): m/z = 410,2 (M+H) <sup>+</sup>
70	<p>3-(5-sec-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p> 	CL-EM (método 12): R <sub>t</sub> = 1,25 min EM (ESpos): m/z = 369,2 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

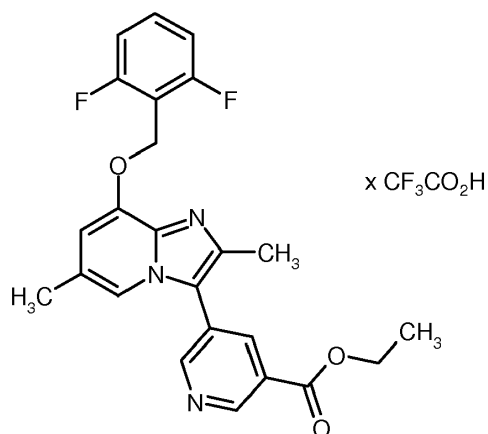
Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	(32% del valor teórico)	
71	1-({5-[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona  (12% del valor teórico)	CL-EM (método 12): $R_t = 1,07$ min EM (ESpos): $m/z = 410,2$ (M+H) <sup>+</sup>
72	8-(ciclohexilmetoxi)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridina  (1% del valor teórico)	CL-EM (método 12): $R_t = 1,12$ min EM (ESpos): $m/z = 422,2$ (M+H) <sup>+</sup>
73	<i>rac</i> -8-(ciclohexilmetoxi)-3-[5-(1,1-dioxidotetrahidrofiten-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina	CL-EM (método 12): $R_t = 1,08$ min EM (ESpos): $m/z = 431,2$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre IUPAC Estructura (Rendimiento)	Datos Analíticos
	 <p>(21% del valor teórico)</p>	
74	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a]piridina</p>  <p>(36% del valor teórico; pureza del 90%)</p>	CL-EM (método 12): $R_t = 1,18$ min EM (ESpos): $m/z = 353,2$ (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 75**

Trifluoroacetato de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}nicotinato de etilo



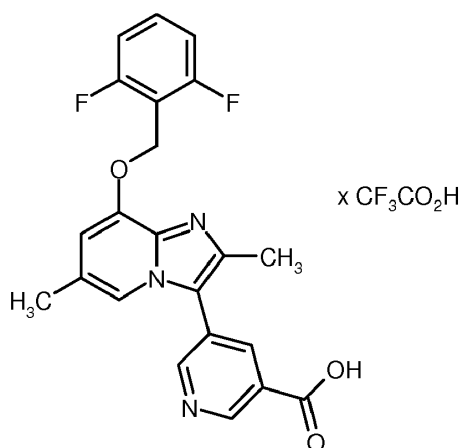
- 5 Se mezclaron 200 mg (0,55 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 30A, 166 mg (0,60 mmoles) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo y 33 mg

(0,04 mmoles) de complejo de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano en 10,8 ml de acetonitrilo con argón con 2,16 ml de solución acuosa de carbonato de potasio 1 M y se agitó durante una noche a 90 °C. La solución de reacción se mezcló con agua y TFA y se purificó en dos porciones mediante HPLC (Columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1% TFA). Se obtuvieron 134 mg del compuesto del título (42% del valor teórico, pureza del 94%).

- 5 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,85$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 438$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,28$  (s, 3H), 2,33 (s, 3 H); 5,30 (s, 2 H); 6,89 (s, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,53-7,63 (m, 1 H); 7,75 (s, 1 H).

## 10 Ejemplo 76

Trifluoroacetato de ácido 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}nicotínico

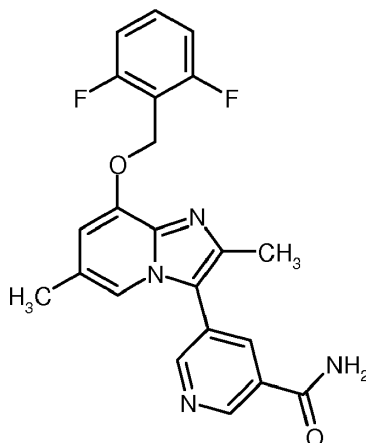


Se mezclaron 152 mg (0,28 mmoles) de trifluoroacetato de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}nicotinato de etilo del Ejemplo 75 en 5,9 ml de THF/etanol (5/1) con 1,38 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se llevó con enfriamiento con hielo con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a pH = 4 y a continuación se liberó de disolvente en el rota vapor. Se obtuvieron 189 mg del producto en bruto. 80 mg de este producto en bruto se disolvieron en acetonitrilo/agua para TFA y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1% TFA). Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título.

- 15 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,73$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 410$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,38$  (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,52 - 7,69 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,98 (d, 1 H), 9,27 (d, 1 H), 13,78 (s a., 1H).

## Ejemplo 77

- 25 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}nicotinamida



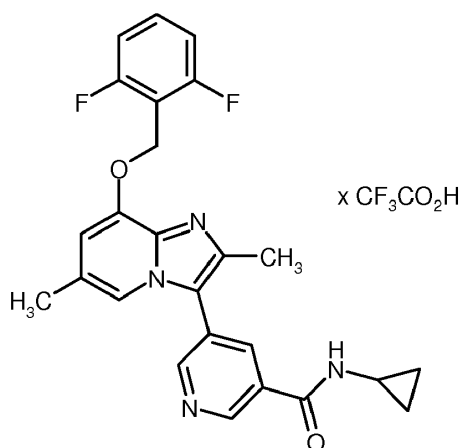
Se mezclaron 50 mg (0,09 mmoles) de trifluoroacetato de ácido 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}nicotínico del Ejemplo 76 en 1,8 ml de diclorometano con 54 mg (0,28 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 38 mg (0,28 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y se agitó durante

10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 50 mg (0,94 mmoles) de cloruro de amonio y 158 mg (1,22 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diluyente: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 50/1, 20/1). Se obtuvieron 25 mg (66% del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,69$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,29$  (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,72 (s a., 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,26 (s a., 1 H), 8,29-8,33 (m, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 9,08 (d, 1 H).

## 10 Ejemplo 78

Trifluoroacetato de *N*-ciclopropil-5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}nicotinamida

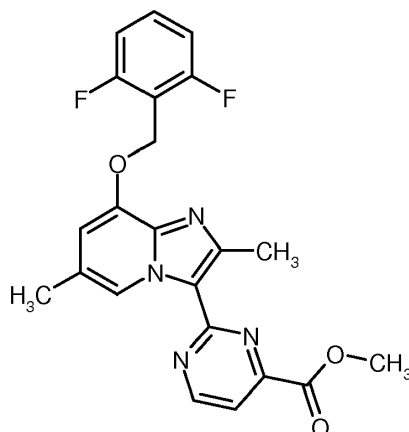


Se mezclaron 54 mg (0,10 mmoles) de trifluoroacetato de ácido 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}nicotínico del Ejemplo 76, 49 mg (0,15 mmoles) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo y 0,056 ml (0,51 mmoles) de 4-metilmorfolina en 0,65 ml de DMF con 0,012 m (0,12 mmoles) de ciclopropilamina y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 35 mg (60 % del compuesto del título) del compuesto del título.

- 20 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,75$  min  
 EM (ESpos):  $m/z = 449$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,58$ -0,62 (m, 2 H), 0,72-0,79 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,85-2,93 (m, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,40 - 7,68 (m, 2 H), 8,04 (s a., 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

## 25 Ejemplo 79

2-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}pirimidina-4-carboxilato de metilo



Se disolvieron 200 mg (0,61 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboximidamida



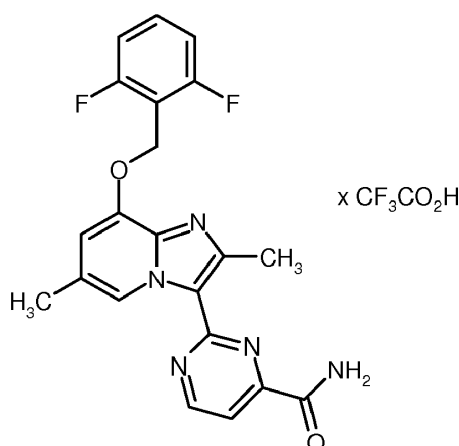
del Ejemplo 42A en 7 ml de etanol a reflujo. A continuación, la solución se enfrió a 50 °C y se mezcló con 51 mg (0,76 mmoles) de etilato de sodio. Después se pusieron 207 mg (1,21 mmoles) de 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo disueltos en 0,26 ml de etanol en la solución de reacción y se agitó durante 4 días a 50 °C. Se añadieron de nuevo 52 mg (0,24 mmoles) de 4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etilo y 10 mg (0,15 mmoles) de etilato de sodio en la solución de reacción y se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de tamiz molecular, se lavó con etanol y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título (6 % del valor teórico, pureza del 80 %).

CL-EM (método 17):  $R_t = 2,12$  min

EM (ESpos):  $m/z = 425$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 80

Trifluoroacetato de 2-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-4-carboxamida



Se mezclaron 6,7 mg (0,016 mmoles) de 2-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-4-carboxilato de metilo del Ejemplo 79 con 0,29 ml (2,05 mmoles) de solución de amoníaco 7 N en metanol y se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1). Las fracciones que contenían producto se purificaron de nuevo [columna: Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 52 % de agua, 35 % de acetonitrilo + el 13 % de TFA acuoso al 1 %; caudal: 25 ml/min; 40 °C; detección: 210 nm], se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 1,2 mg del compuesto del título (14 % del valor teórico).

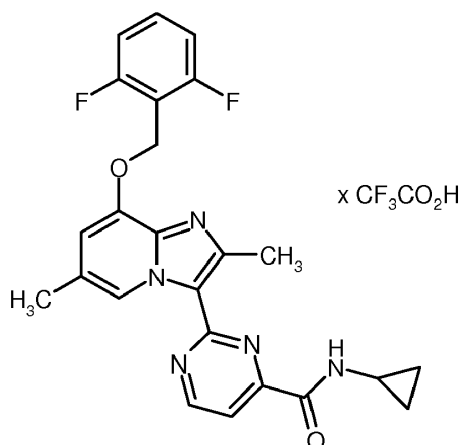
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,80$  min

EM (ESpos):  $m/z = 410$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,40$  (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,98 - 8,10 (m, 2 H), 9,13 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

### Ejemplo 81

Trifluoroacetato de N-ciclopropil-2-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-4-carboxamida



Se mezclaron 15 mg (0,028 mmoles) de 2-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-4-

carboxilato de metilo del Ejemplo 79 con 0,256 ml (3,70 mmoles) de ciclopropilamino y se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1). Las fracciones que contenían producto se purificaron de nuevo [columna: Shield RP18, 5 µm, 19 x 100 mm; eluyente (gradiente): agua/acetonitrilo/TFA acuoso al 1 %; caudal: 40 ml/min; 25 °C; detección: 210 nm], se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvo 1 mg del compuesto del título (6 % del valor teórico, pureza del 90 %).

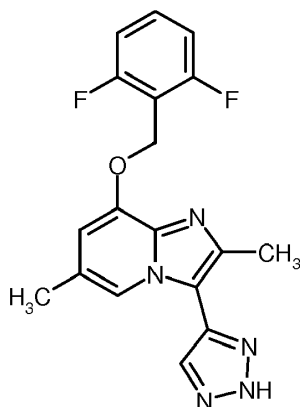
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,89$  min

EM (ESpos):  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,59 - 0,65$  (m, 2 H), 0,69 - 0,74 (2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,05 - 7,22 (m, 3 H), 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 8,53 - 8,62 (m, 1 H), 9,08 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

### Ejemplo 82

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se dispusieron 762 mg (1,44 mmoles; pureza de aproximadamente 60 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-etinil-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 77A en un matraz de reacción seco en 1,44 ml DMF/metanol (4/1), se mezclaron con 14 mg (0,07 mmoles) de yoduro de cobre(I) y 249 mg (2,16 mmoles) de azido(trimetil)silano y se agitaron con argón a continuación durante una noche a 100 °C. La solución de reacción se diluyó con agua/acetonitrilo/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 471 mg del compuesto del título en forma de sal de TFA (59 % del valor teórico, pureza del 84 %). Se purificaron 20 mg de esta fracción mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 20/1). A partir de aquí se obtuvieron 6,4 mg del compuesto del título.

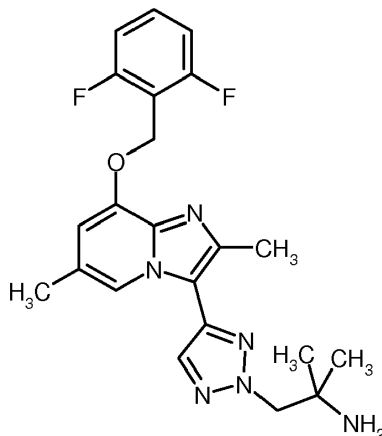
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,74$  min

EM (ESpos):  $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,33$  (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,66 (m, 1 H), 8,29 (s a., 1 H), 8,45 (s, 1 H), 15,38 (s a., 1 H).

### Ejemplo 83

1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metilpropan-2-amina



30

Se mezclaron 46 mg (0,06 mmoles; pureza de aproximadamente, 75 %) de trifluoroacetato de 8-[(2,6-

difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[2-(2-metil-2-nitropropil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 56A en 0,25 ml de etanol con aproximadamente 80 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se volvió a lavar bien con etanol así como con una mezcla de solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 20/1). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título (73 % del valor teórico).

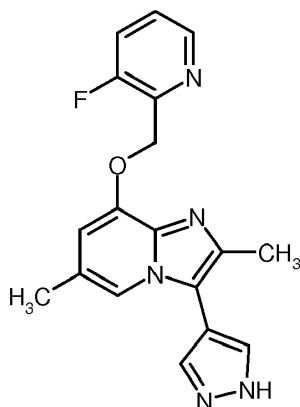
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,61$  min

EM (ESpos):  $m/z = 427$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,08$  (s, 6 H), 1,68 (s a., 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 84**

8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 0,943 g (2,03 mmoles) de trifluoroacetato de 3-bromo-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 34A en tolueno/etanol/agua (7,2 ml/14,4 ml/7,2 ml) con argón con 1,08 g (5,08 mmoles) de ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico [que se puede preparar a partir del correspondiente éster de ácido borónico de pinacol según procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo, los documentos WO2009/155527; WO2012/6760], 1,29 g (6,09 mmoles) de fosfato de potasio y 104 mg (0,20 mmoles) de bis(tri-terc-butyl-fosfin)paladio(0) y se agitaron durante 30 min en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético/agua. Se forma un sólido insoluble. El disolvente se decantó del sólido y el sólido se agitó con acetonitrilo/agua. A continuación se destiló el acetonitrilo y se refrigeró la mezcla acuosa. El precipitado se filtró y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 581 mg del compuesto del título (84 % del valor teórico).

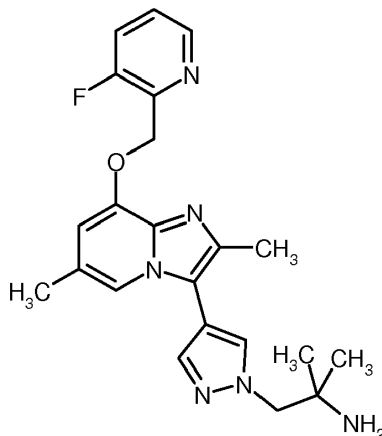
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,66$  min

EM (ESpos):  $m/z = 338$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,27$  (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 2 H), 8,12 (s a., 1 H), 8,50 (d, 1 H), 13,28 (s a., 1 H).

#### **Ejemplo 85**

1-(4-{8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



Se mezclaron 65 mg (0,148 mmoles) de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 55A en 1,5 ml de etanol con aproximadamente 197 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa preparativa (eluyente: solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1)). Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título (69 % del valor teórico).

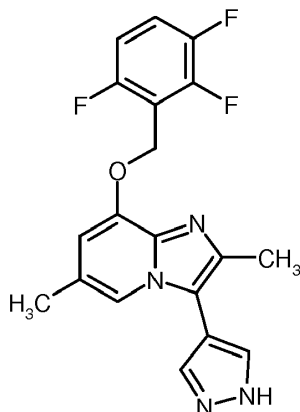
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,46$  min

EM (ESpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,02$  (s, 6 H), 1,61 (s a., 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H).

### **Ejemplo 86**

2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 2,47 g (6,42 mmoles) de 3-bromo-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 32A en tolueno/etanol/agua (22,7 ml/45,3 ml/22,7 ml) bajo argón con 3,40 g (16,04 mmoles) de ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico [que se puede preparar a partir de correspondiente éster de ácido borónico de pinacol según procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo, los documentos WO2009/155527; WO2012/6760], 4,09 g (19,25 mmoles) de fosfato de potasio y 328 mg (0,64 mmoles) de bis(tri-terc-butil-fosfin)paladio(0) y se agitaron durante 45 min en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en diclorometano/agua. Se filtró de sólido insoluble y este se secó con alto vacío. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y filtraron sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó junto con el sólido mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50/1). Se obtuvieron 1,61 g del compuesto del título (66 % del valor teórico).

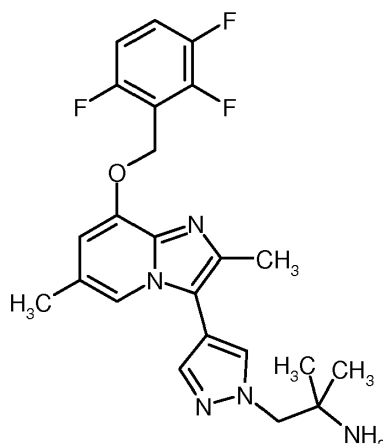
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,67$  min

EM (ESpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,29$  (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 13,28 (s a., 1 H).

### **Ejemplo 87**

1-(4-{2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



Se mezclaron 140 mg (0,26 mmoles) de 2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 54A en 1,1 ml de etanol con aproximadamente 349 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se volvió a lavar con solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (60/1)). Se obtuvieron 73 mg del compuesto del título (61 % del valor teórico).

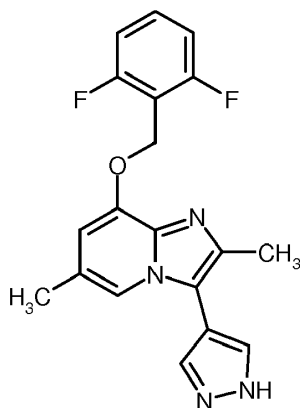
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,59$  min

EM (ESpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,02$  (s, 6 H), 1,61 (s a., 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 6 H), 4,05 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

### **Ejemplo 88**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 1,0 g (2,72 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 30A en tolueno/etanol/agua(9,6 ml/19,2 ml/9,6 ml) con argón con 1,44 g (6,81 mmoles) de ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico [que se puede preparar a partir del correspondiente éster de ácido borónico de pinacol según procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo los documentos WO2009/155527; WO2012/6760], 1,73 g (8,17 mmoles) de fosfato de potasio y 139 mg (0,27 mmoles) de bis(tri-terc-butilfosfin)paladio(0) y se agitaron durante 30 min en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético/agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50/1 después de 20/1). Se obtuvieron 889 mg del compuesto del título (89 % del valor teórico).

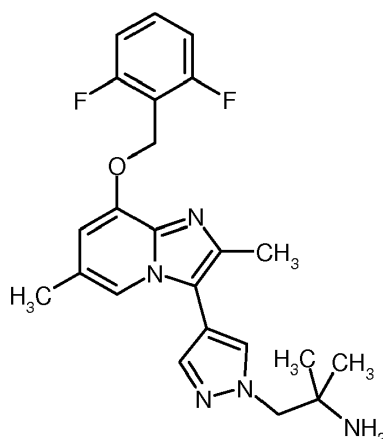
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESpos):  $m/z = 355$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,26$  - 2,30 (m, 6 H), 5,28 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 13,28 (s a., 1 H).

### **Ejemplo 89**

1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



5 Se mezclaron 412 mg (0,91 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 53A en 3,75 ml de etanol con aproximadamente 1200 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se volvió a lavar con etanol, diclorometano, etanol y THF. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (60/1)). Se obtuvieron 263 mg del compuesto del título (68 % del valor teórico).

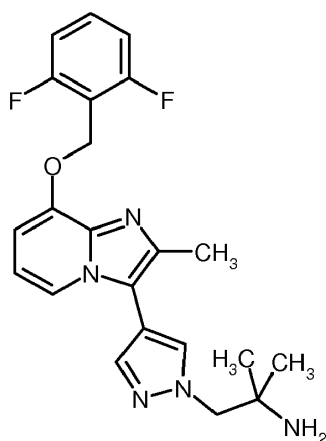
10 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,59$  min

EM (ESpos):  $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,04$  (s, 6 H), 1,59 (s a., 2 H), 2,27 - 2,32 (m, 6 H), 4,07 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H).

### 15 **Ejemplo 90**

1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



20 Se mezclaron 151 mg (0,32 mmoles; pureza del 93 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 52A en 3,3 ml de DMF con aproximadamente 150 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal a temperatura ambiente. Después se añadieron 150 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se hidrogenaron de nuevo durante una noche a presión normal. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con diclorometano, se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto se mezclaron con diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtran, el filtrado se concentró y se liofilizó. El producto se disolvió de nuevo en diclorometano, se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título (21 %

30

del valor teórico).

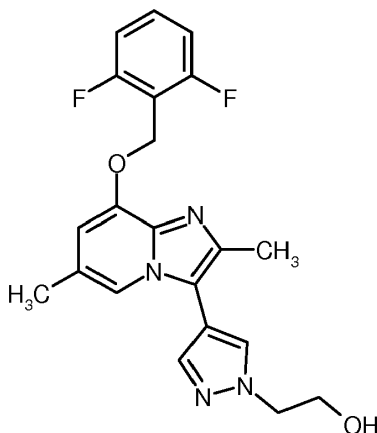
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,48$  min

EM (ESpos):  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,04$  (s, 6 H), 1,68 (s a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

### **Ejemplo 91**

2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etanol



10 Se mezclaron 1,40 g (3,95 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 21,6 de DMF con 3,35 g (10,27 mmoles) de carbonato de cesio, 66 mg (0,40 mmoles) de yoduro de potasio y 0,40 ml (5,14 mmoles) de yodoetanol y se agitaron durante una noche a 70 °C. Después del enfriamiento se filtró el sólido, se lavó con diclorometano/metanol (20/1), el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano/metanol = 80/1). Se obtuvieron 962 mg del compuesto del título (54 % del valor teórico; pureza de aproximadamente 90 %). Las fracciones mixtas de la cromatografía en gel de sílice se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto concentradas se repartieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron de nuevo 211 mg del compuesto del título (10 % del valor teórico; pureza del aproximadamente 80 %).

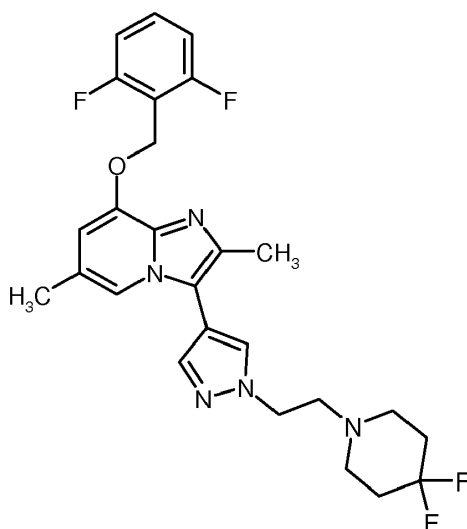
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,71$  min

EM (ESpos):  $m/z = 399$  (M+H)<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,33$  (m, 6 H), 3,80 (c, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 4,96 (t, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

### **Ejemplo 92**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-{1-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



5 Se mezclaron 106 mg (0,20 mmoles; pureza de aproximadamente 90 %) de metano sulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo del Ejemplo 57A con 0,07 ml (0,40 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,08 ml (0,60 mmoles) de trietilamina, 2,4 mg (0,02 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina, 60 mg (0,40 mmoles) de yoduro de sodio y 157 mg (1,0 mmoles) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en 2 ml de THF. La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó con agua/solución acuosa saturada de cloruro sódico (1/1). La fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró y se secó con alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (diluyente: éster de etilo de ácido acético/ciclohexano = 4/1). Se obtuvieron 16 mg del compuesto del título (16 % del valor teórico).

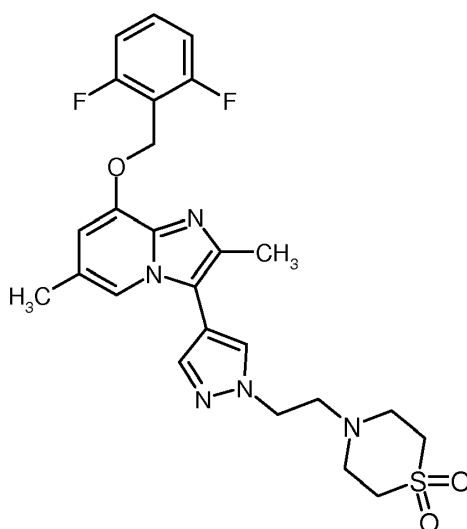
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,67$  min

EM (ESpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,85 - 2,00$  (m, 4 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 2,50 - 2,64 (m, 4 H), 2,87 (t, 2 H), 4,30 (t, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

### **Ejemplo 93**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-{1-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



20 Se mezclaron 130 mg (0,25 mmoles; pureza de aproximadamente 90 %) de metanosulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo del Ejemplo 57A, 0,17 ml (0,98 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 3 mg (0,025 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y 74 mg (0,49 mmoles) de yoduro de sodio en 2,4 ml de THF con 135 mg (0,98 mmoles) de 1,1-dióxido de triomorfolina. La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó con agua/solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1/1). La fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de

25



ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano/metanol = 80/1 después de 40/1). Se obtuvieron 85 mg del compuesto del título (64 % del valor teórico).

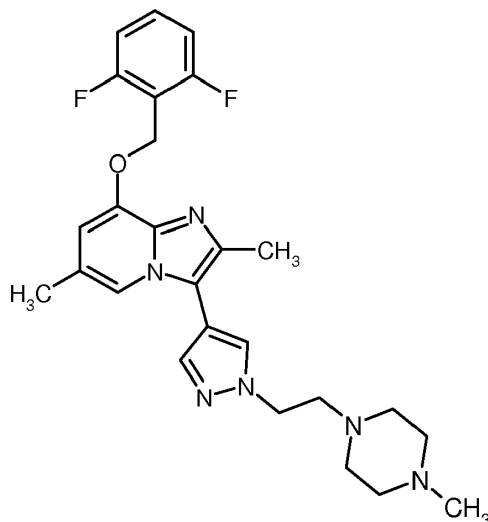
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,76$  min

5 EM (ESpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,32$  (m, 6 H), 2,93 - 3,11 (m, 10 H), 4,30 (t, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,69 - 6,81 (m, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 (s a., 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 94**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



10

Se mezclaron 106 mg (0,20 mmoles; pureza de aproximadamente 90 %) de metanosulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo del Ejemplo 57A, 0,13 ml (0,77 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 2,4 mg (0,02 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y 58 mg (0,39 mmoles) yoduro de sodio en 1,9 ml de THF con 77 mg (0,77 mmoles) de 1-metilpiperazina. La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó con agua/solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1/1). La fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido cítrico, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se distribuyó entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (diclorometano/metanol 10/1) (el gel de sílice de la placa de DC se extrajo con solución de diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (10/1). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título (20 % del valor teórico).

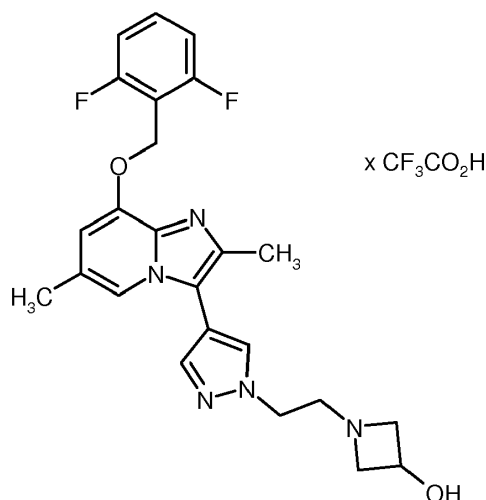
25 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,53$  min

EM (ESpos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,18$  (s, 3 H), 2,25 - 2,58 (m, 14 H), 2,75 (t, 2 H), 4,29 (t, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,72 (m, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

#### **Ejemplo 95**

30 Trifluoroacetato de 1-[2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etil]azetidín-3-ol



Se mezclaron 56 mg (0,76 mmoles) de azetidín-3-ol en 1,47 ml de THF abs. Con 80 mg (0,15 mmoles; pureza de aproximadamente 90 %) de metanosulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo del Ejemplo 57A, 0,13 ml (0,76 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 1,8 mg (0,015 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y 45 mg (0,30 mmoles) yoduro de sodio. La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Se añadieron de nuevo 56 mg (0,76 mmoles) de azetidín-3-ol y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a reflujo. A continuación se concentró la mezcla de reacción, el residuo se mezcló con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % TFA), Se obtuvieron 6,2 mg (7 % del valor teórico) del compuesto del título.

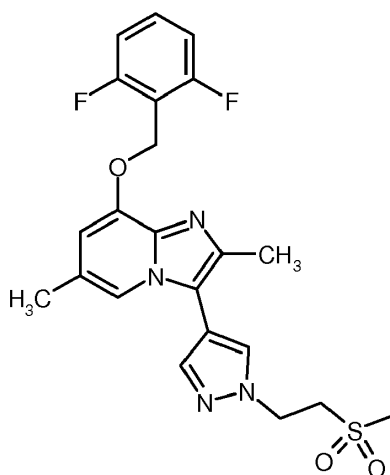
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESpos):  $m/z = 454$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,36 - 2,44$  (m, 6 H), 3,69 - 3,96 (m, 4 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 4,28 - 4,38 (m, 1 H), 4,41 - 4,60 (m, 3 H), 5,46 (s, 2 H), 6,09 - 6,25 (m, 1 H), 7,27 (t, 2 H), 7,52 - 7,66 (m, 2 H), 7,97 - 8,08 (m, 2 H), 8,31 (d, 1 H).

### 15 **Ejemplo 96**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



Se agitaron 130 mg (0,25 mmoles; pureza de aproximadamente 90 %) de metanosulfonato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etilo del Ejemplo 57A y 295 mg (2,46 mmoles) de metanosulfonato de sodio en 2,4 ml de DMF durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético y se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio/agua (1/1). La fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 40/1). Las fracciones de producto se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. El producto en bruto se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron, el residuo se distribuyó entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título (42 % del valor teórico, pureza del 94 %).

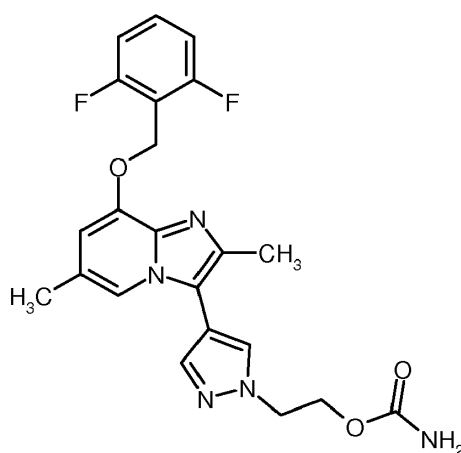
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,68$  min

EM (ESpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,26 - 2,35$  (m, 6 H), 2,97 (s, 3 H), 3,80 (t, 2 H), 4,68 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,83 (s a., 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,78 (s a., 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H).

### **Ejemplo 97**

Carbamato de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etil



15 Se mezclaron 180 mg (0,45 mmoles) de 2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)etanol del Ejemplo 91 en 4,6 ml de diclorometano a -15 °C con 128 mg (0,90 mmoles) de cloruro de isocianato sulfurilo y se agitaron llegando lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante DC preparativa (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1). El producto en bruto se purificó de nuevo mediante DC preparativa (eluyente: diclorometano/solución de amoníaco metabólica 2 N = 20/1). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título (9 % del valor teórico).

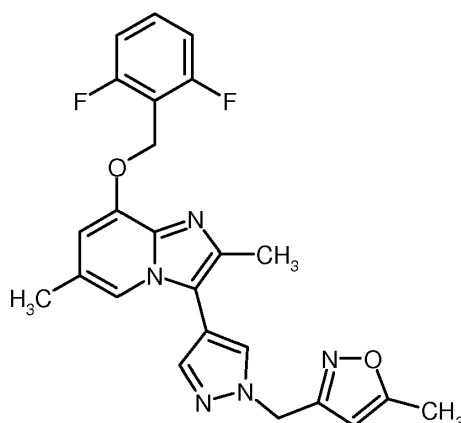
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESpos):  $m/z = 442$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,32$  (m, 6 H), 4,29 - 4,44 (m, 4 H), 5,27 (s, 2 H), 6,40 - 6,79 (m, 3 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

### **Ejemplo 98**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-{1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 100 mg (0,28 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 1,4 ml de DMF con 0,65 ml (0,65 mmoles) de solución de terc-butolato de potasio (1 N en THF) a

temperatura ambiente, a continuación se mezclaron con 77 mg (0,42 mmoles) de 3-(bromometil)-5-metil-1,2-oxazol y 4,7 mg (0,03 mmoles) de yoduro de potasio y se agitaron durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA).

Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 80/1). Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título (30 % del valor teórico).

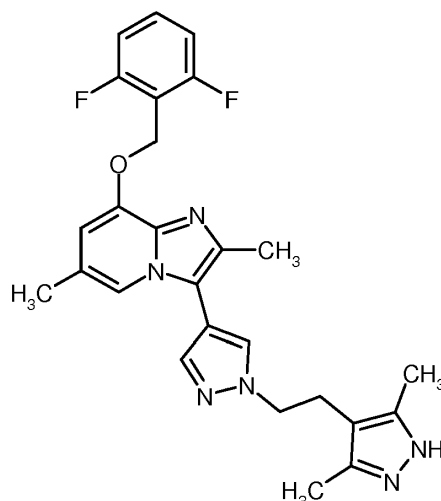
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,77$  min

EM (ESpos):  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,34$  (m, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 6,77 (s a., 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

### 15 Ejemplo 99

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-{1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 100 mg (0,28 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 1,4 ml de DMF con 0,37 ml (0,37 mmoles) de solución de terc-butilato de potasio (1 N en THF), se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente, a continuación se mezclaron con 90 mg (0,42 mmoles) de 4-(2-bromoetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol y 4,7 mg (0,03 mmoles) de yoduro de potasio y se agitaron durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 85 mg del compuesto del título (62 % del valor teórico).

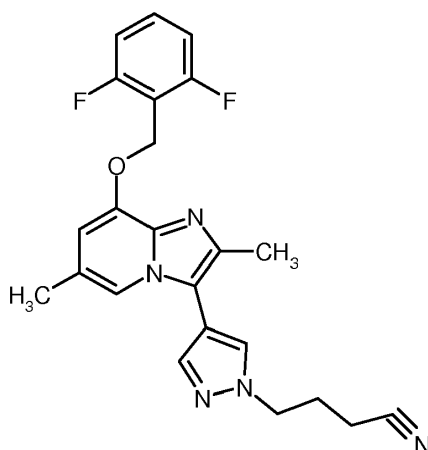
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESpos):  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,93$  (s, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,82 (t, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,83 (s a., 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 2 H), 7,74 - 7,83 (m, 2 H), 12,08 (s a., 1 H).

### Ejemplo 100

4-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Se mezclaron 100 mg (0,28 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 1,4 ml de DMF con 0,37 ml (0,37 mmoles) de solución de terc-butilato de potasio (1 N en THF), se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente, a continuación se mezclaron con 63 mg (0,42 mmoles) de 4-bromobutanonitrilo y 4,7 mg (0,03 mmoles) de yoduro de potasio y se agitaron durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1). Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título (40 % del valor teórico).

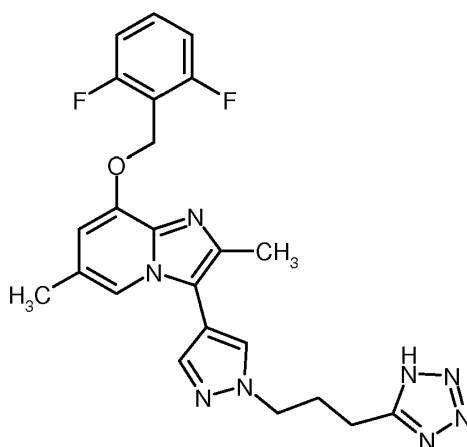
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,77$  min

EM (ESpos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,18$  (c, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 2,57 (t, 2 H; superpuesto con señal de DMSO), 4,29 (t, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H).

### **Ejemplo 101**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 20 mg (0,05 mmoles) de 4-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo del Ejemplo 100 en 0,5 ml de DMF con 12,3 mg (0,19 mmoles) de azida sódica y 41 mg (0,76 mmoles) de cloruro de amonio y se irradiaron durante 8 h a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se mezcló con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, se concentraron tres veces con diclorometano/ácido fórmico (10/1) y tres veces con diclorometano y el residuo a continuación se liofilizó. Se obtuvieron 8,4 mg del compuesto del título (35 % del valor teórico).

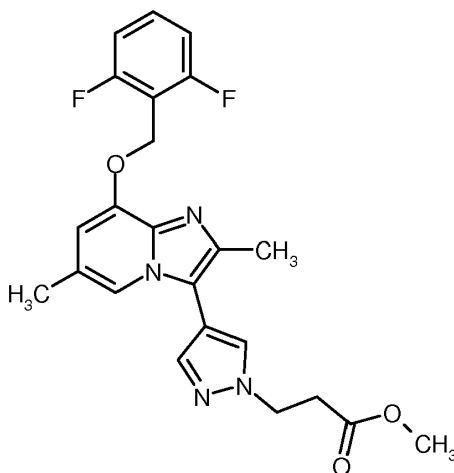
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,69$  min

EM (ESpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,22$  - 2,38 (m, 8 H), 2,92 (t, 2 H), 4,30 (t, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,93 (s a., 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 16,05 (s a., 1 H).

**Ejemplo 102**

3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo



5 Se mezclaron 218 mg (0,61 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 3,3 ml de DMF con 520 mg (1,60 mmoles) de carbonato de cesio, 10,2 mg (0,06 mmoles) de yoduro de potasio 133 mg (0,80 mmoles) de 3-bromopropanoato de metilo y se agitaron durante 2,5 h a 70 °C. Después del enfriamiento se filtró el sólido, se lavó con THF/metanol, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto concentradas se repartieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano/metanol = 80/1). Se obtuvieron 179 mg del compuesto del título (65 % del valor teórico).

15 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,78$  min

EM (ESpos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,32$  (m, 6 H), 2,98 (t, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,44 (t, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

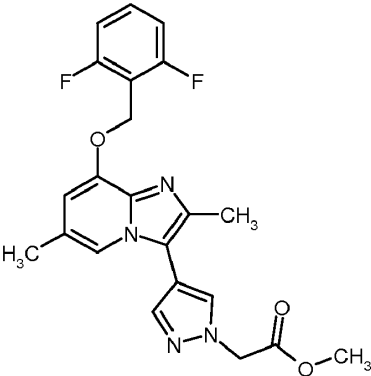
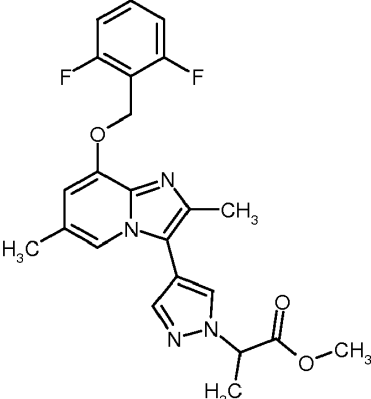
20 Los ejemplos mostrados en la Tabla 4 se prepararon en analogía al Ejemplo 102 al hacerse reaccionar 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 con los bromuros correspondientes disponibles en el mercado (1,1-2,5 equivalentes) carbonato de cesio (2-4 equivalentes) y yoduro de potasio (0,1-0,5 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 2 - 24 h; temperatura: 70 °C).

Tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

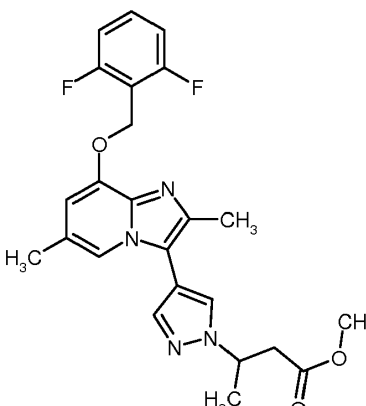
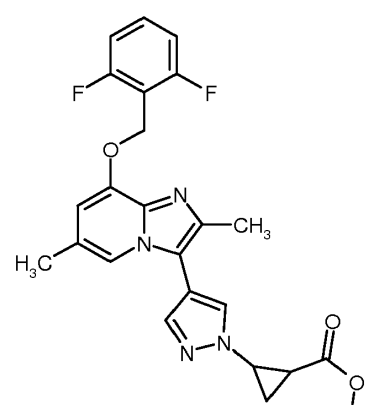
25 Después del enfriamiento se filtró el sólido, se lavó bien con THF/metanol, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto concentradas se repartieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó dado el caso de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano/metanol = 80/1 a 20/1).

30

Tabla 4:

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
103	<p>(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo</p>  <p>(46 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,70</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 427</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 2,26 - 2,32</math> (m, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).</p>
104	<p>2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato de <i>rac</i>-metilo</p>  <p>(42 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,77</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 441</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,74</math> (d, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 3,70 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 5,38 (c, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H).</p>

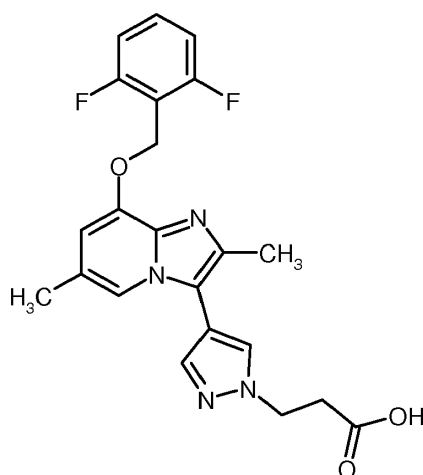
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
105	<p>3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)butanoato de <i>rac</i>-metilo</p>  <p>(47 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,80</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,52</math> (d, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).</p>
106	<p>2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarboxilato de <i>rac</i>-metilo</p>  <p>(% del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,77</math> min EM (ESpos): <math>m/z = 453</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,57 - 1,63</math> (m, 1 H), 1,95 - 2,02 (m, 1 H), 2,26 - 2,32 (m, 6 H), 2,33 - 2,40 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,23 - 4,30 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H).</p>

**Ejemplo 107**

Ácido 3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico





Se mezclaron 50 mg (0,11 mmoles) de 3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo del Ejemplo 102 en 2,45 ml de THF/metanol (5/1) con 0,23 ml (0,23 mmoles) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y se agitaron 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se llevó a pH=2 con solución clorhídrica acuosa 1 N, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron y el residuo se concentró tres veces con diclorometano/ácido fórmico (10/1) y después tres veces con diclorometano. Se obtuvieron 30,5 mg del compuesto del título (63 % del valor teórico).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,72$  min

EM (ESpos):  $m/z = 427$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,23 - 2,32$  (m, 6 H), 2,88 (t, 2 H), 4,40 (t, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 12,48 (s a., 1 H).

Los ejemplos mostrados en la Tabla 5 se prepararon en analogía al Ejemplo 107 al hacerse reaccionar los correspondientes éster de ácido carboxílico con hidróxido de litio (2-5 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 2 - 5 h; temperatura: TA).

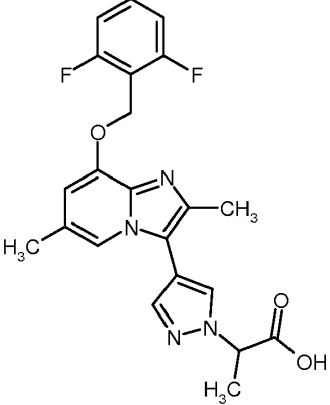
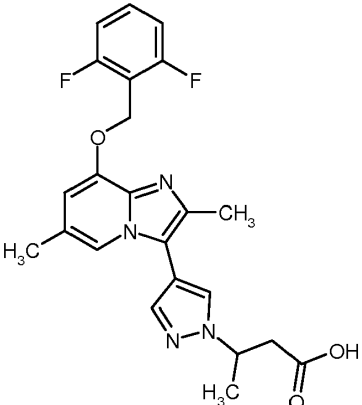
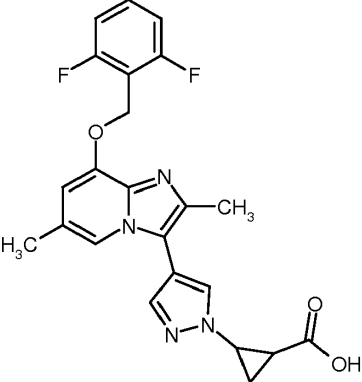
Tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La solución de reacción se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N a 6 N) o TFA a pH=2-4, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1). El producto en bruto se purificó adicionalmente o como alternativa mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se concentró tres veces con diclorometano/ácido fórmico (10/1) y después tres veces con diclorometano.

Tabla 5:

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
108	<p>Ácido (4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acético</p> <p>(29 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 413</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta = 2,33 - 2,46</math> (m, 6 H), 5,12 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,44 - 7,68 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,02 (s a., 1 H), 8,31 (s, 1 H), 13,28 (s a., 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
109	<p>Ácido <i>rac</i>-2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanoico</p>  <p>(98 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 427</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,73</math> (d, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 5,22 (c, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 13,12 (s a., 1 H).</p>
110	<p>Ácido <i>rac</i>-3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)butanoico</p>  <p>(87 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,78</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 441</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,50</math> (d, 3 H), 2,25 - 2,32 (m, 6 H), 2,78 - 2,37 (m, 1 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 4,78 - 4,88 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 12,40 (s a., 1 H).</p>
111	<p>Ácido <i>rac</i>-2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)ciclopropanoico</p> 	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 439</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,53</math> - 1,60 (m, 1 H), 1,87 - 1,94 (m, 1 H), 2,20 - 2,39 (m, 7 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 7,04 (s a., 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,88 (s a., 1 H), 8,37 (s, 1 H), 12,70 (s a., 1 H).</p>

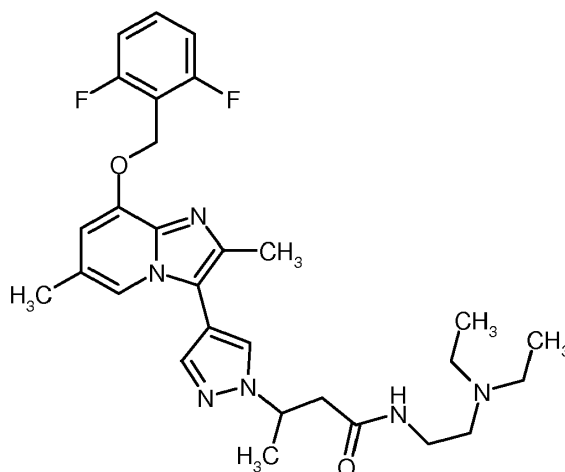
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	(88 % del valor teórico)	

**Ejemplo 112**

*rac-N*-[2-(diethylamino)etil]-3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)butanamida

5



10

15

Se agitaron 44 mg (0,10 mmoles) de ácido *rac*-3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)butanoico del Ejemplo 110, 49,4 mg (0,13 mmoles) de HATU y 0,07 ml (0,40 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,33 ml de DMF durante 10 min a TA, se mezclaron con 15 mg (0,13 mmoles) de *N,N*-dietiletan-1,2-diamina y se agitaron durante una noche a TA. A continuación se añadieron 19 mg (0,05 mmoles) de HATU, 0,035 ml (0,20 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 17,4 mg (0,15 mmoles) de *N,N*-dietiletan-1,2-diamina de la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La solución de reacción se mezcló con TFA y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto concentradas se repartieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró y liofilizó. Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título (60 % del valor teórico).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,58$  min

EM (ESpos):  $m/z = 539$  (M+H)<sup>+</sup>

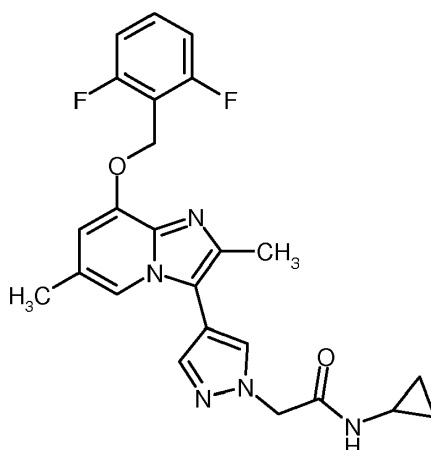
20

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,78 - 0,98$  (m, 6 H), 1,50 (d, 3 H), 2,23 - 2,47 (m, 10 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,70 - 2,80 (m, 1 H), 2,98 - 3,14 (m, 2 H), 4,79 - 4,89 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,84 (s a., 1 H), 8,09 (s, 1 H).

**Ejemplo 113**

*N*-ciclopropil-2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acetamida

25



Se agitaron 55 mg (0,13 mmoles) de ácido (4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acético del Ejemplo 108, 56 mg (0,15 mmoles) de HATU y 0,09 ml (0,53 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,85 ml de DMF durante 20 min a TA, se mezclaron con 9 mg (0,15 mmoles) de ciclopropilamina y se agitaron durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró y a continuación se purificó dos veces mediante DC preparativa (primer eluyente: diclorometano/metanol = 10/1; segundo eluyente: diclorometano/solución de amoniaco 2 N en metanol = 20/1). Se obtuvieron 5,1 mg del compuesto del título (8 % del valor teórico).

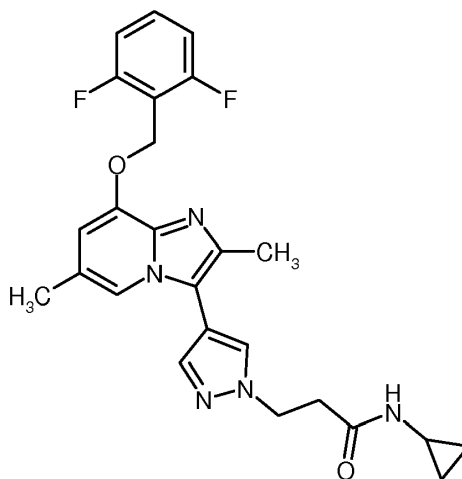
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,76$  min

EM (ESpos):  $m/z = 452$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,42 - 0,48$  (m, 2 H),  $0,62 - 0,69$  (m, 2 H),  $2,25 - 2,34$  (m, 6 H),  $2,63 - 2,70$  (m, 1 H),  $4,80$  (s, 2 H),  $5,28$  (s, 2 H),  $6,73$  (s, 1 H),  $7,23$  (t, 2 H),  $7,55 - 7,65$  (m, 1 H),  $7,72$  (s, 1 H),  $7,78$  (s, 1 H),  $8,10$  (s, 1 H),  $8,34$  (d, 1 H).

#### **Ejemplo 114**

*N*-ciclopropil-3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanamida



Se agitaron 50 mg (0,11 mmoles) de 3-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo del Ejemplo 102 con 843 mg (14,76 mmoles) de ciclopropilamina a 50 °C. La solución de reacción se concentró, el residuo se concentró dos veces con diclorometano, y a continuación se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano puro; diclorometano/metanol 100/1 después de 40/1). Las fracciones de producto se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron y el residuo se concentró tres veces con diclorometano/ácido fórmico (10/1) y después tres veces con diclorometano. Se obtuvieron 32 mg del compuesto del título (58 % del valor teórico).

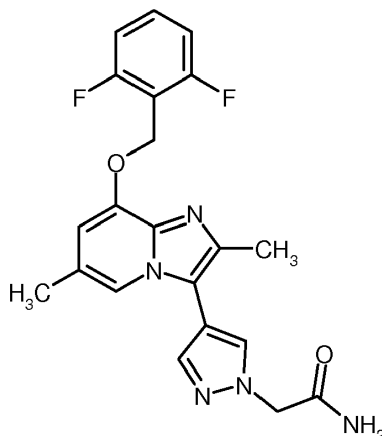
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,75$  min

EM (ESpos):  $m/z = 466$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,29 - 0,36$  (m, 2 H),  $0,55 - 0,62$  (m, 2 H),  $2,24 - 2,39$  (m, 6 H),  $2,54 - 2,72$  (m, 3 H),  $4,42$  (t, 2 H),  $5,32$  (s, 2 H),  $6,99$  (s a., 1 H),  $7,23$  (t, 2 H),  $7,55 - 7,65$  (m, 1 H),  $7,73 - 7,88$  (m, 2 H),  $8,07$  (d, 1 H),  $8,10$  (s, 1 H).

#### **Ejemplo 115**

2-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acetamida



Se mezclaron 70 mg (0,29 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 88 en 1,1 ml de DMF con 29 mg (0,26 mmoles) de terc-butilato de potasio, 3,3 mg (0,02 mmoles) de yoduro de potasio y 44 mg (0,32 mmoles) de 2-bromoacetamida y se agitaron durante una noche a 70 °C. Después del enfriamiento se filtró el sólido, se lavó bien con THF, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto concentradas se repartieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró y liofilizó. Se obtuvieron 32 mg del compuesto del título (37 % del valor teórico).

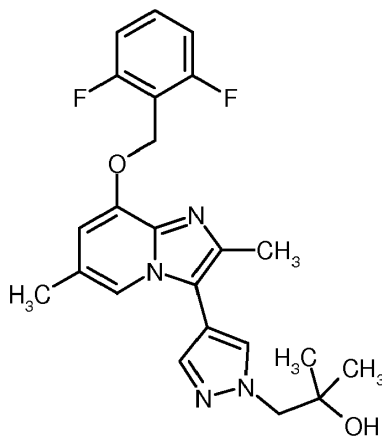
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,66$  min

EM (ESpos):  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,25 - 2,32$  (m, 6 H), 4,86 (s, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,30 (s a., 1 H), 7,48 - 7,65 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

### Ejemplo 116

1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



Se mezclaron 100 mg (0,24 mmoles) de (4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo del Ejemplo 103 en 2,3 ml de THF ... con 0 °C con argón con 0,27 ml (0,82 mmoles) de una solución de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo) y se agitaron durante 15 min a esta temperatura. A continuación se agitó la mezcla llevando lentamente a TA durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La suspensión se mezcló con Celite, se filtró el sólido, se lavó bien con THF, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20/1). Las fracciones del producto se concentraron y se purificaron mediante DC preparativa (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvieron 30,5 mg del compuesto del título (31 % del valor teórico).

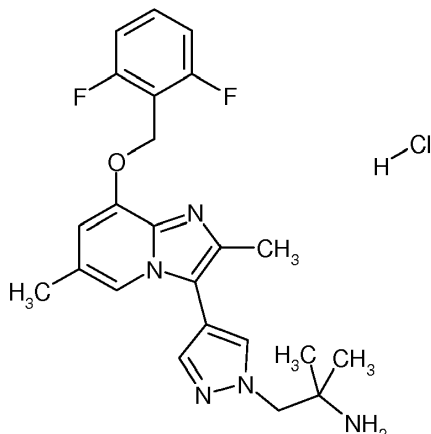
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,76$  min

EM (ESpos):  $m/z = 427$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,12$  (s, 6 H), 2,26 - 2,32 (m, 6 H), 4,12 (s, 2 H), 4,77 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H).

**Ejemplo 117**

Clorhidrato de 1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



- 5 Se mezclaron 70 mg (0,17 mmoles) de 1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina del Ejemplo 89 en 1,3 ml de éter de dietilo con 0,1 ml (0,20 mmoles) de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter de dietilo) y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en el rota vapor. Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título (98 % del valor teórico).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,53$  min

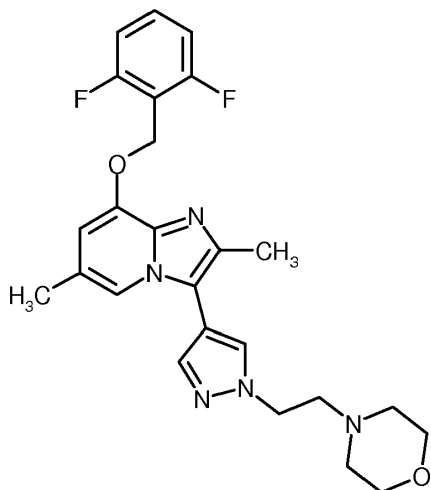
10 EM (ESpos):  $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,28$  (s, 6 H), 2,26 - 2,32 (m, 6 H), 4,38 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,80 - 8,12 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

**Ejemplo 118**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}imidazo[1,2-a]piridina

15



- 125 mg (0,33 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin del Ejemplo 30A, 112 mg (0,36 mmoles) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}morfolina, 111 mg (1,32 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 13,5 mg (0,02 mmoles) de complejo de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano se añadieron con argón 1,9 ml de una mezcla 3:1 desgasificada de 1,2-dimetoxietano y agua. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno en carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron. Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título (27 % del valor teórico, pureza del 94 %).
- 20
- 25

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESpos):  $m/z = 468$  (M+H)<sup>+</sup>

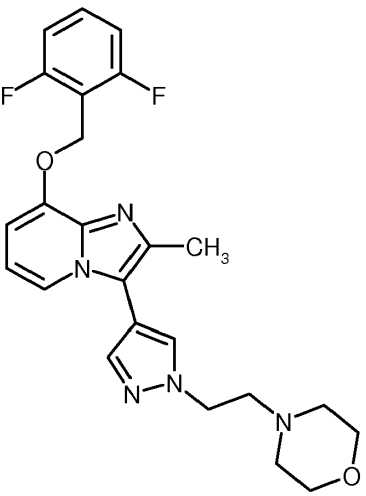
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,26 - 2,32$  (m, 6 H), 2,38 - 2,50 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H), 3,48-3,60 (m, 4 H), 4,32 (t, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H).

- 5 En analogía al Ejemplo 118 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 6 al hacerse reaccionar 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 28A o 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 30A con los correspondientes ácidos borónicos de pinacol disponibles en el mercado, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio (4 equivalentes) y complejo de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (0,02 - 0,1 equivalentes) en 1,2-dimetoxietano/agua (3/1) o acetonitrilo en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 12 - 24 h; temperatura: 80 °C).

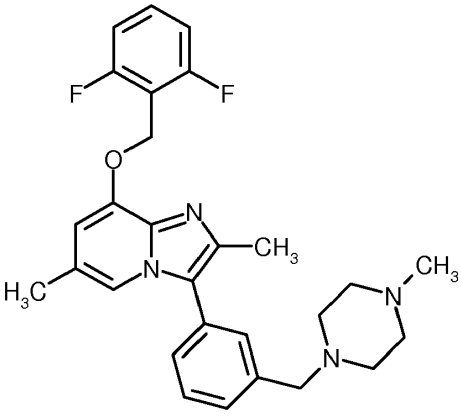
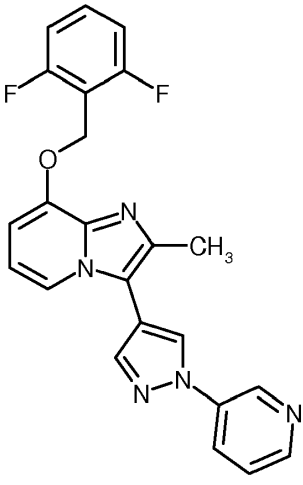
**Tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:**

- 15 La mezcla de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). El producto en bruto se purificó adicionalmente o como alternativa mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1 bis 10/1). Las fracciones que contenían producto se concentraron como el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y liofilizaron.

Tabla 6:

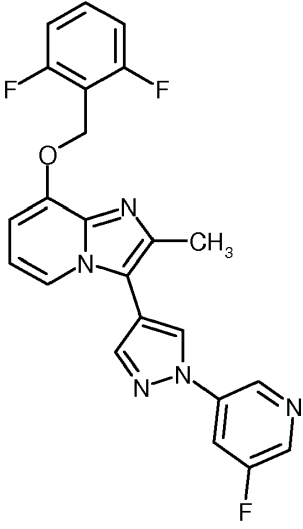
Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
119	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(33 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,53</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 454</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,32</math> (s, 3 H), 2,39 - 2,50 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H), 3,54 - 3,60 (m, 4 H), 4,32 (t, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,79 - 6,85 (m, 2 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
120	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(10 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,61</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 477</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,18</math> (s, 3 H), 2,22 - 2,55 (m, 14 H), 3,57 (s, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,32-7,43 (m, 3 H), 7,52 (t, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H).</p>
121	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-[1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina</p>  <p>(13 % del valor teórico)</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 418</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,40</math> (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,83 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 8,11 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,32 - 8,38 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,24 (d, 1 H).</p>
122	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina</p>	<p>CL-EM (método 1): <math>R_t = 0,77</math> min</p> <p>EM (ESpos): <math>m/z = 436</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta = 2,42</math> (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 2 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,33 - 8,39 (m, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).</p>

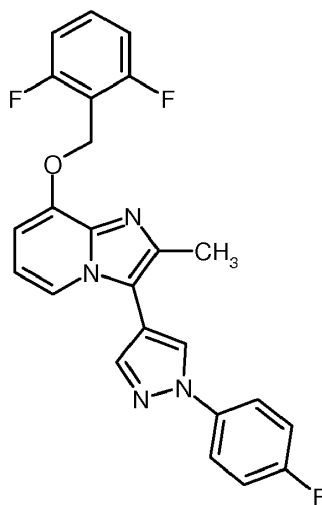


(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC/estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p data-bbox="478 907 734 940">(23 % del valor teórico)</p>	

**Ejemplo 123**

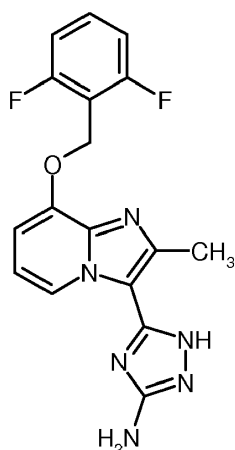
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina



- 5 Se mezclaron 100 mg (0,28 mmoles) de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 28A en la mezcla de disolventes tolueno/etanol/agua (1 ml/2 ml/1 ml) con argón con 175 mg (6,81 mmoles) de ácido [1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]borónico, 180 mg (0,85 mmoles) de fosfato de potasio y 14,5 mg (0,03 mmoles) de bis(tri-terc-butil-fosfin)paladio(0) y se agitaron durante 15 min en un baño de aceite precalentado a 120 °C. La
- 10 mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto se agitaron con acetonitrilo y se filtraron del sólido presente. Se obtuvieron 62 mg del compuesto del título (50 % del valor teórico).
- CL-EM (método 1):  $R_t = 0,92$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 2,39$  (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 7,23 (t, 2 H), 7,40 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 2 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,88 (s, 1 H).
- 15

**Ejemplo 124**

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-3-amina



Se enfriaron 1,248 g (23,099 mmoles) de metilato de sodio en 20 ml de metanol a 0 °C. Después se añadieron 2,844 g (11,549 mmoles) de ... de amina guanidina y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 2,00 g (5,775 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A suspendidos en 20 ml de metanol y se calentó durante una noche a reflujo. Después se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (metanol:agua:agua (+1 % de ácido trifluoroacético) - 55:40:5-isocrático). Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título (2,6 % del valor teórico).

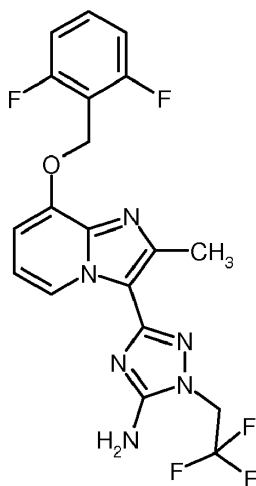
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,64$  min

EM (ESpos):  $m/z = 357,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,72$  (s, 3 H), 5,46 (s, 2 H), 6,45 (s a., 2H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,41 - 7,51 (d a., 1 H), 7,59-7,66 (m, 2H), 9,33 (d, 1 H), 12,63 (d a., 1H).

### **Ejemplo 125**

3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina



Se mezclaron 45 mg (0,127 mmoles) de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-3-amina del Ejemplo 124 y 49,5 mg (0,152 mmoles) de carbonato de cesio en DMF (2 ml) con 25  $\mu$ l (0,152 mmoles) de triclorometano sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo. Se agitó durante 3 días a TA y después se añadieron de nuevo 20,6 mg (0,063 mmoles) de carbonato de cesio y 10  $\mu$ l (0,063 mmoles) de triclorometano sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo y se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,05 % de ácido fórmico, gradiente). Se obtuvieron 12 mg (21 % del valor teórico) del compuesto del título.

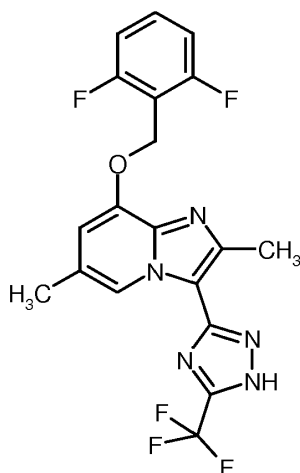
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,76$  min

EM (ESpos):  $m/z = 439,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,60$  (s, 3 H), 4,98-5,05 (dd, 2H), 5,31 (s, 2 H), 6,88 (s a., 2H), 6,96 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 9,02 (t, 1 H).

### **Ejemplo 126**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina



Se mezclaron 300 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidohidrazida del producto en bruto del Ejemplo 43A en diclorometano (1 ml) con un 1 ml (7,080 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,05 % de ácido fórmico, gradiente). Se obtuvieron 34 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

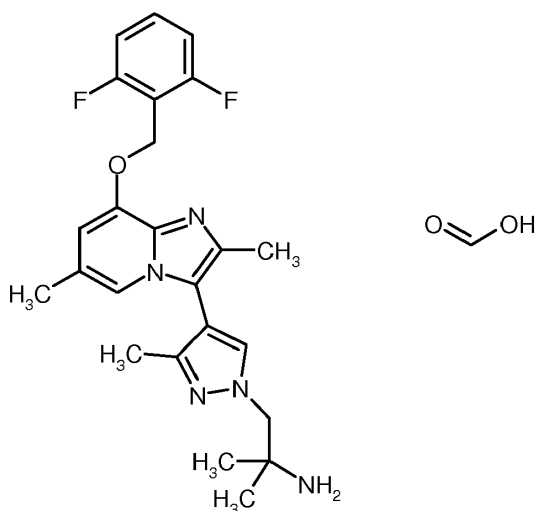
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,00$  min

EM (ESpos):  $m/z = 424,2$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,36$  (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 7,02 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 8,47 (d a., 1 H), 15,05 (d a., 1H), 1 señal probablemente bajo la señal de DMSO.

### **Ejemplo 127**

Formiato de 1-(4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



Se mezclaron 59 mg (0,13 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[3-metil-1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a] del Ejemplo 74A en 2 ml de etanol bajo argón con aproximadamente 203 mg De níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se agitaron durante una noche a TA y presión normal con hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice, se volvió a lavar bien con etanol y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se separó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico) y las fracciones de producto se concentraron en el rota vapor. Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título (74 % del valor teórico).

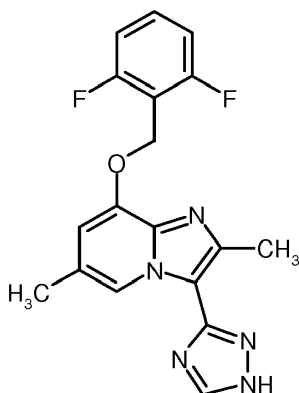
CL-EM (método 17):  $R_t = 1,47$  min

EM (ESpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12 - 1,22$  (m, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,14 - 2,19 (m, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,25 - 8,32 (m, 2 H).

**Ejemplo 128**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina



5 Se calentó 1,00 g (3,02 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 40A en 6,30 ml (47,58 mmoles) de dimetilacetato de *N,N*-dimetilformamida durante 2 horas a 120 °C. Después se enfrió y se concentró en el rota vapor. El residuo se mezcló con 14,5 ml (252,6 mmoles) de ácido acético y 0,135 ml (3,47 mmoles) de hidrazina hidrato y a continuación se agitó durante una noche a 90 °C. Después del enfriamiento se retiró el disolvente de rota vapor. El residuo se agitó vigorosamente con éster de etilo de ácido acético y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido producido a este respecto se filtró, se lavó con agua y éter de dietilo y a continuación se secó con alto vacío. Se obtuvieron 1,04 g del compuesto del título (97 % del valor teórico).

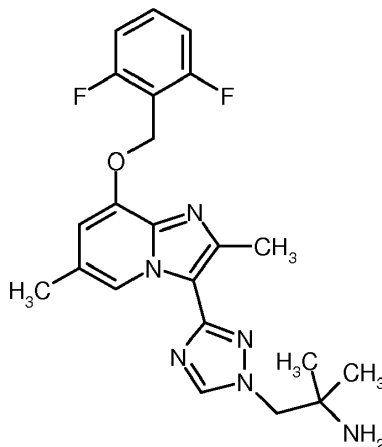
10 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,71$  min

EM (ESpos):  $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,36$  (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 129**

1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-amina



20 Se mezclaron 140 mg (0,31 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-[1-(2-metil-2-nitropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 75A en 5 ml de etanol con argón con aproximadamente 500 mg de níquel Raney (suspensión acuosa al 50 %) y se agitó durante una noche a TA y presión normal con hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se volvió a lavar bien con etanol y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se separó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de dietilamina) y las fracciones de producto se concentraron en el rota vapor. Se obtuvieron 63 mg del compuesto del título (48 % del valor teórico).

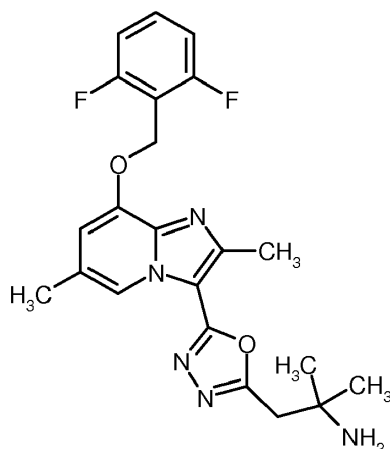
25 CL-EM (método 1):  $R_t = 0,54$  min

EM (ESpos):  $m/z = 427$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,07$  (s, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 4,12 - 4,17 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 130**

1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilpropan-2-amina



Se añadieron gota a gota a 125 mg (0,24 mmoles) de *tert*-butil-[1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)]carbamato del Ejemplo 66A en 4 ml de diclorometano 1,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Se concentró en el rota vapor y el residuo se separó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de dietilamina). La extracción de productos se concentró en el rota vapor. El residuo se agitó con diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró y el filtrado se concentró en el rota vapor. Las fracciones que contenían producto se purificaron de nuevo [columna: Kromasil 100 C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 56 % de agua, 30 % de metanol + 14 % de TFA acuoso al 1 %; caudal: 24 ml/min; 40 °C; detección: 210 nm], se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título (45 % del valor teórico).

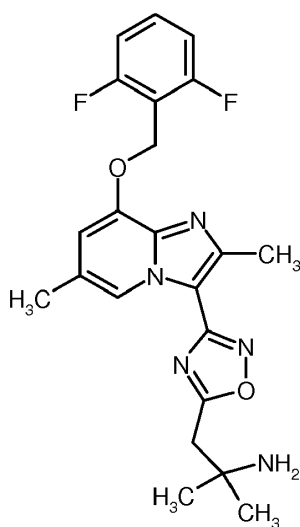
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,42$  (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 5,35 (s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 8,10 (s a., 2 H), 8,78 (s, 1 H).

### **Ejemplo 131**

1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-2-amina



Se añadieron gota a gota 160 mg (0,30 mmoles) de 1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de *tert*-butil del Ejemplo 69A en 4 ml diclorometano 1,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se concentró en el rota vapor, se separó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de dietilamina) y las fracciones de producto se concentraron en el rota vapor. El residuo se mezcló dos veces con 5 ml de tolueno, se concentró a sequedad y a continuación se mezcló con 5 ml de mezcla de acetonitrilo/agua. Los restos de acetonitrilo

se retiraron en el rota vapor, residuo acuoso se congeló en un baño de hielo seco y se liofilizó durante una noche. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título (23 % del valor teórico; pureza del 95 %).

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,79$  min

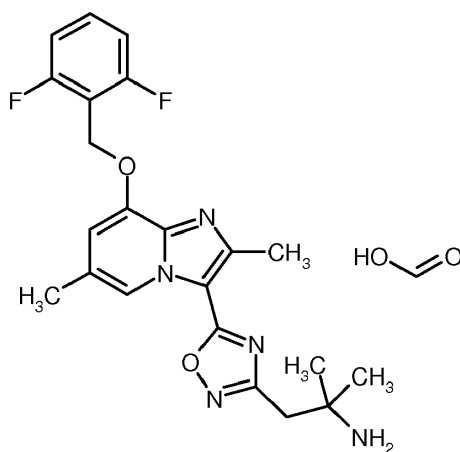
EM (ESpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,25$  (s, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

### Ejemplo 132

Formiato de 1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilpropan-2-amina

10



Se mezclaron 52 mg (0,09 mmoles) de [1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de bencilo del Ejemplo 72A en 5 ml de etanol con 5,2 mg de paladio al 10 % sobre carbón y la mezcla de reacción se agitó con argón durante 40 min a TA. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró en el rota vapor. El producto en bruto se separó a través de HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico) y las fracciones de producto se concentraron en el rota vapor. Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título (44 % del valor teórico; pureza del 95 %).

15

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,78$  min

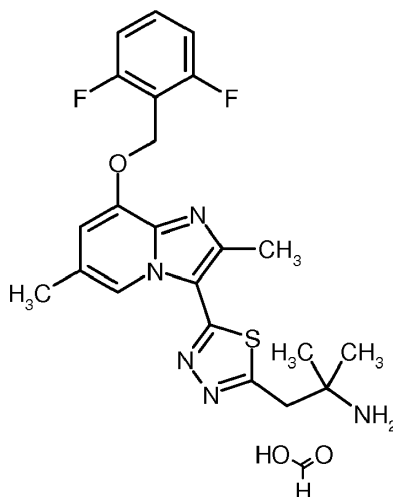
20 EM (ESpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,22$  (s, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,93 (s, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H), 10,18 - 10,23 (m, 1 H).

### Ejemplo 133

Formiato de 1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropan-2-amina

25



Se mezclaron 12 mg (0,02 mmoles; producto en bruto) de [1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo del Ejemplo 65A en 3 ml de diclorometano con 0,5 ml de TFA y se agitó durante 0,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se liofilizaron. Se obtuvieron 6 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

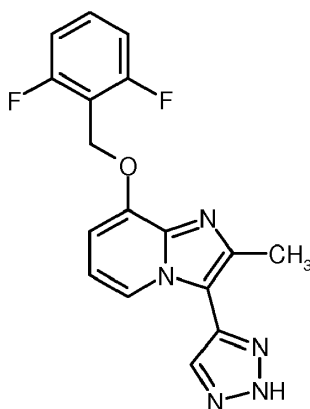
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,78$  min

EM (ESpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,15$  (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 3,20 (s a., 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

### **Ejemplo 134**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina



Se agitaron 1,30 g (4,36 mmoles) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-3-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina del Ejemplo 77A, 0,57 ml (4,36 mmoles) de azidotrimetilsilano, 33 ml de agua/etanol (2/1), 345 mg (1,74 mmoles) de (2R)-2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-4-hidroxi-5-oxo-2H-furan-3-olato y 152 mg (0,61 mmoles) de tetraoxosulfato (VI) de cobre(II)pentahidrato durante una noche a 50 °C. Después se mezcló con 173 mg (0,87 mmoles) de (2R)-2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-4-hidroxi-5-oxo-2H-furan-3-olato y 76 mg (0,31 mmoles) de tetraoxosulfato (VI) de cobre(II)pentahidrato y se siguió agitando durante una noche a reflujo. Se mezcló con 173 mg (0,87 mmoles) de (2R)-2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-4-hidroxi-5-oxo-2H-furan-3-olato, 76 mg (0,31 mmoles) de tetraoxosulfato (VI) de cobre(II)pentahidrato y 0,573 ml (4,36 mmoles) de azidotrimetilsilano y se siguió agitando durante una noche a 85 °C. Se enfrió, se agitó y se lavó con agua. El sólido se lavó con éster de etilo de ácido acético. El filtrado se filtró, se lavó con agua y éter de dietilo y se secó con alto vacío. Ambas fracciones de sólido se combinaron y se volvieron a purificar [columna: Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 56 % de agua, 30 % de acetonitrilo + 14 % de TFA acuoso al 1 %; caudal: 25 ml/min; 25 °C; detección: 210 nm]. Se obtuvieron 293 mg del compuesto del título (19 % del valor teórico).

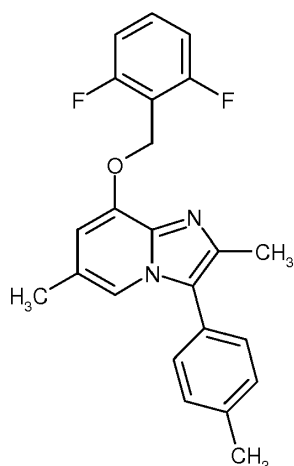
CL-EM (método 16):  $R_t = 0,62$  min

EM (ESpos):  $m/z = 342$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,56$  (s a., 3 H), 5,45 (s, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 8,30 - 8,93 (m, 2 H).

### **Ejemplo 135**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina



Se desgasificó una mezcla de 100 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,301 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 16A, 56 µl de 4-bromotolueno (0,45 mmoles, 1,5 equiv.), 49,9 mg de carbonato de potasio (0,361 mmoles, 1,2 equiv.), 11,5 mg de yoduro de cobre(I) (0,060 mmoles, 0,2 equiv.) y 16,3 mg de 1,10-fenantroleína en 2,0 ml de N-metilpirrolidona en una corriente de argón, a continuación se mezcló con 3,4 mg de acetato de paladio(II) (0,015 mmoles, 0,05 equiv.) y se calentó en el microondas durante 30 min a 200 °C. Después se filtró a través de tierra de diatomeas, se eluyó con éster de etilo de ácido acético y se concentró. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio, se agitó y se concentró. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 10 g, gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 10 % - >100 % éster de etilo de ácido acético). Se obtuvieron 50,7 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

DC (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 1:1):  $R_F = 0,66$

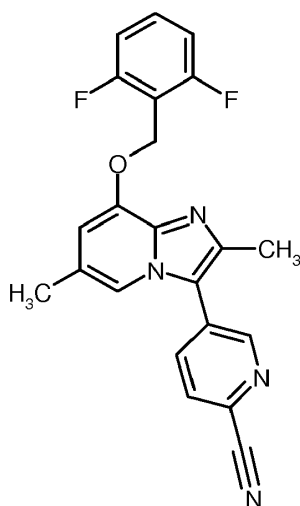
CL-EM (método 17):  $R_t = 2,02$  min

EM (ESpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,24 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,76 (s a., 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 7,38 (s, 4 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 (s a., 1 H).

### Ejemplo 136

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}piridin-2-carbonitrilo



Se desgasificó una mezcla de 100 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,301 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 16A, 82,6 mg de 5-bromo-2-piridinacarbonitrilo (0,45 mmoles, 1,5 equiv.), 49,9 mg de carbonato de potasio (0,361 mmoles, 1,2 equiv.), 5,7 mg de yoduro de cobre(I) (0,030 mmoles, 0,1 equiv.) y 8,1 mg de 1,10-fenantroleína (0,045 mmoles, 0,15 equiv.) en 1,0 ml de N-metilpirrolidona en corriente de argón, a continuación se mezclaron con 3,4 mg de acetato de paladio(II) (0,015 mmoles, 0,05 equiv.) y se calentó en el microondas durante 30 min a 190 °C. Después se filtró a través de tierra de diatomeas, se eluyó con éster de etilo de ácido acético y se concentró. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético,

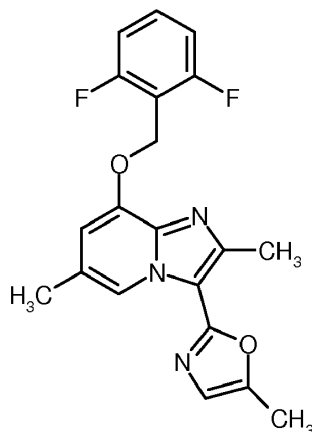


las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 10 g, gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 10 % - >66 % de éster de etilo de ácido acético) obtuyéndose 32,0 mg (pureza: 53 %) del compuesto del título. El producto y purificado se purificó junto con el producto en bruto de otra reacción mediante HPLC preparativa (procedimiento 19). El producto en bruto obtenido se

- 5  
10  
10
- recristalizó de una mezcla de agua, metanol y acetonitrilo. Se obtuvieron 20,3 mg del compuesto del título.  
DC (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 2:1):  $R_F = 0,17$   
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,78$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,28 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 2 H), 8,93 (d, 1H).

### Ejemplo 137

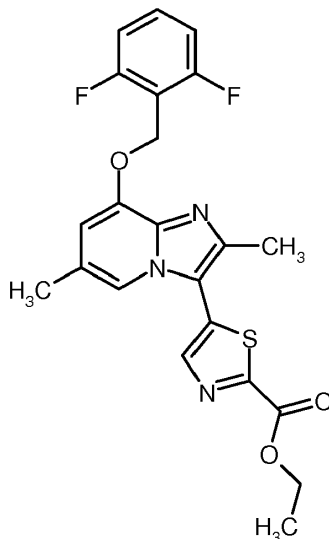
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina



- 15  
20  
25
- Se mezcló en suspensión de 100 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-(prop-2-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,271 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 58A en 5,0 ml de acetonitrilo durante con 4,1 mg de cloruro de oro(III) (0,014 mmoles, 0,05 equiv.) y se agitó durante una noche a 80 °C. A continuación se filtró a través de tierra de diatomeas y se eluyó con una mezcla de acetonitrilo y diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 10 g, gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético).  
Se obtuvieron 59 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.  
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,98$  min  
EM (ESpos):  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,38 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 7,09 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,87 - 8,91 (m, 1 H).

### Ejemplo 138

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo



Se calentó una mezcla de 43,0 mg de 2-bromo-1-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}etanona (0,105 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 61A y 28,0 mg de éster de etilo de ácido tioxoamídico (0,210 mmoles, 2,0 equiv.) en 5,0 ml de etanol durante 5 h a reflujo. A continuación se concentró y se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 25 g, gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético así como gradiente de diclorometano/metanol). La mezcla del producto aislada se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 21), obteniéndose 8,9 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

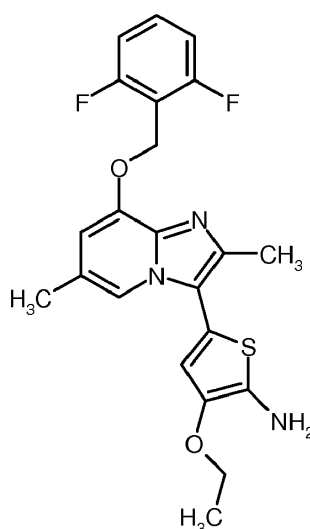
CL-EM (método 1):  $R_t = 0,92$  min

EM (ESpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,48 (t, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,53 (c, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H).

### **Ejemplo 139**

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-3-etoxitiofen-2-amina



15 El compuesto del título se produjo como productos secundario en la síntesis de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo.

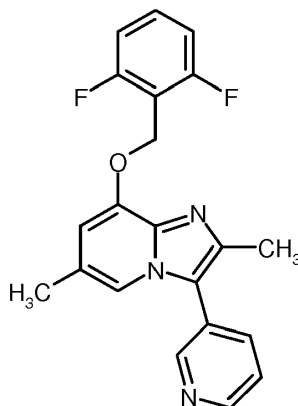
CL-EM (método 1):  $R_t = 1,01$  min

EM (ESpos):  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,40 (t, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 4,38 (c, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 1 H), 9,18 (s, 1 H). (no se observó NH<sub>2</sub>).

### **Ejemplo 140**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina



25 Se agitó una mezcla de 69,5 mg de 3-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina (0,185 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 30A, 34, mg de ácido piridin-3-borónico (0,278 mmoles, 1,5 equiv.) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (1:1) [CAS n.º: 1028206-56-5; Sigma Aldrich] (0,009 mmoles, 0,05 equiv.) 2,0 ml de acetonitrilo y 1,1 ml de solución acuosa de fosfato de potasio

0,5 M (0,56 ml, 3,0 equiv.) durante 48 h a 60 °C. Después se filtró a través de un cartucho Extrelut, se eluyó con éster de etilo de ácido acético y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 19), obteniéndose 32,7 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 1):  $R_t = 0,75$  min

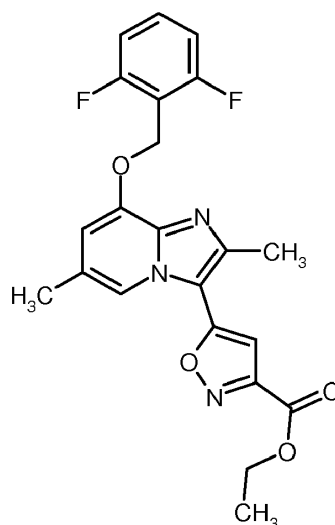
5 EM (ESpos):  $m/z = 366$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 2,27 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,83 (s a., 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 7,74 (s a., 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 1 H), 8,63 - 8,67 (m, 1 H), 8,69 - 8,74 (m, 1 H)

### **Ejemplo 141**

5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2-oxazol-3-carboxilato de etilo

10



Se calentó una mezcla de 815 mg de 4-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2,4-dioxobutanoato de etilo (al 80 %, 1,89 mmoles) del Ejemplo 62A y 461 mg de clorhidrato de hidroxilamina (6,63 mmoles, 3,5 equiv.) en 70 ml de etanol durante 7 días a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se recrystalizó de agua/acetonitrilo en el calor de ebullición. Se obtuvieron 473 mg (51 % del valor teórico, pureza del: 87 %) del compuesto del título.

15

DC (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 1:1):  $R_F = 0,51$

CL-EM (método 1):  $R_t = 1,12$  min

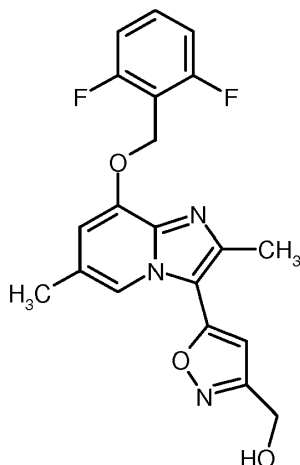
EM (ESpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,32 - 1,41 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 4,37 - 4,49 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), (otro pico bajo la señal de disolvente).

### **Ejemplo 142**

(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2-oxazol-3-il)metanol



25 Se mezcló una suspensión de 470 mg de 5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2-

oxazol-3-carboxilato de etilo (0,990 mmoles, 1,0 equiv.) del Ejemplo 141 en 20 ml de etanol con 37,4 mg de borohidruro sódico (0,990 mmoles, 1,0 equiv.) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente así como durante 1 h a reflujo. A continuación, la mezcla se concentró hasta la mitad, se mezcló con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.

5 El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 50 g, gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose 125 mg (32 % del valor teórico) del compuesto del título.

DC (diclorometano/metanol 100:5):  $R_f$  0,33

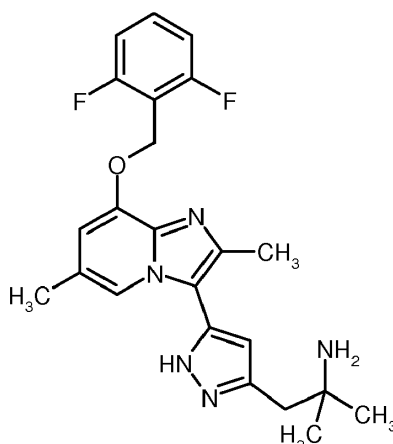
CL-EM (método 1):  $R_t$  = 0,85 min

EM (ESpos):  $m/z$  = 386 (M+H)<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,38 (s a., 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,61 (d, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,59 (t, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,99 (s a., 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 8,18 - 8,21 (m, 1 H).

### **Ejemplo 143**

1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropan-2-amina



15 Se mezcló una solución de 120 mg (0,018 mmoles de la mezcla del Ejemplo 80A éster de terc-butilo de ácido [1-(3-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropan-2-il]carbámico en 2 ml de diclorometano con 0,028 ml (0,365 mmoles) de ácido trifluoroacético. La solución obtenida se agitó durante una

20 noche a temperatura ambiente. Después del final de la reacción se retiró el disolvente al vacío y el residuo remanentes se purificó mediante cromatografía de HPLC preparativa (procedimiento 26), por lo que se obtuvieron 5,3 mg (60 % del valor teórico, pureza del 88 %) del compuesto del título (Ejemplo 149).

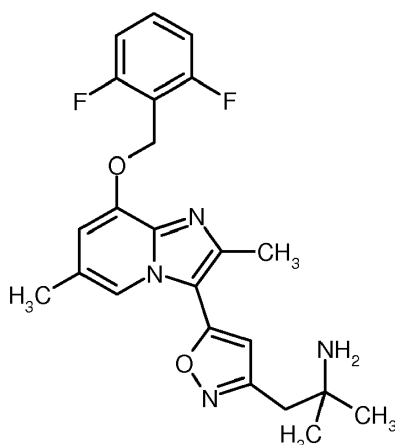
CL-EM (método 25):  $R_t$  = 7,26 min;  $m/z$  = 426,19 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,13 (s, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 2,42 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 5,28 (s, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 1 H), 8,55 - 8,74 (m, 1 H).

25 <sup>13</sup>C-RMN (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14,8, 18,3, 28,0, 38,7, 50,5, 58,1, 103,7, 105,9, 111,9, 115,2, 116,9, 121,0, 132,1, 136,4, 139,5, 140,2, 145,9, 160,6.

### **Ejemplo 144**

1-(5-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,2-oxazol-3-il)-2-metilpropan-2-amina



Una mezcla de 200 mg (0,238 mmoles, pureza del 63 %) de éster de terc-butilo de ácido (6-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metil-4,6-dioxohexan-2-il)carbamídico (Ejemplo 79A) y 165,3 mg (2,38 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de etanol se calentó en el microondas durante 30 min a 120 °C con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró mediante evaporación al vacío. El residuo se mezcló con éster de etilo de ácido acético (15 ml) y agua (10 ml), se agitó y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se concentró mediante evaporación a sequedad al vacío. El residuo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (procedimiento 26). Se obtuvieron 47 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (método 25):  $R_t = 7,71$  min;  $m/z = 427,09$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,12 (s, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,75 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,60 (ddd, 1 H), 8,20 (s, 1 H)  
<sup>13</sup>C-RMN (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15,0, 18,2, 30,3, 40,4, 49,4, 58,3, 102,1, 107,8, 111,3, 111,6, 111,9, 116,4, 123,2, 132,2, 138,0, 143,3, 146,0, 159,6, 161,3, 161,5.

## 15 **B. Valoración de la eficacia farmacológica**

Se usan las siguientes abreviaturas:

ATP Adenosín trifosfato  
 Brij35 Lauriléter de polioxietileno(23)  
 BSA Albúmina de suero bovino  
 DTT Ditiotreitól  
 TEA Trietanolamina

Se puede mostrar el efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

### **B-1. Medición de la actividad enzimática de la GCs mediante detección de PPI**

20 La guanilil ciclasa soluble (GCs) convierte con estimulación GTP en GMPc y pirofosfato (PPI). El PPI se detecta con ayuda del procedimiento descrito en el documento WO 2008/061626. La señal producida en el ensayo aumenta con la progresión de la conversión y sirve como una medida para la actividad enzimática de GCs. Con ayuda de una curva de referencia de PPI se puede caracterizar la enzima de manera conocida, por ejemplo en relación con la velocidad de conversión, capacidad de estimulación o constante de Michaelis.

25 Realización del ensayo

Para la realización del ensayo se dispusieron 29  $\mu$ l de solución de enzima (guanilil ciclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka y col., Journal of Molecular Medicine 77 (1999)14-23) en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, 0,1 % de BSA (Fracción V), 0,005 % de Brij 35, pH 7,5) en la microplaca y se añadió 1  $\mu$ l de la solución de estimulante (3-morfolinossidnonimina 0-10  $\mu$ M, SIN-1, Merck en DMSO). Se incubó durante 10 min a TA.  
 30 A continuación se añadieron 20  $\mu$ l de mezcla de detección (Luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (Luciferasa de *Photinus pyralis*, Promega), deshidro-luciferina 29  $\mu$ M (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72 (1957) 358), luciferina 122  $\mu$ M (Promega), ATP 153  $\mu$ M (Sigma) y DTT 0,4 mM (Sigma) en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij 35, pH 7,5). La reacción enzimática se inició mediante adición de 20  $\mu$ l de solución de sustrato (guanósín-5'-trifosfato 1,25 mM (Sigma) en TEA 50 mM, cloruro de  
 35 magnesio 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij 35, pH 7,5) y se midió luminométricamente de manera continua.

### **B-2. Efecto en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante**

El efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Los valores representativos de la CEM (CEM = concentración eficaz mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención están reproducidos en la siguiente tabla (en parte como valores medios de determinaciones individuales).

5 Tabla A:

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu$ M]
1	0,065
2	0,1
3	0,1
4	0,2
5	0,2
6	0,1
7	0,1
8	0,1
9	0,3
10	1,0
11	3,0
12	0,1
13	0,3
14	0,3

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu$ M]
15	0,065
16	1,0
17	1,0
18	1,0
19	1,0
20	1,0
21	1,0
22	1,0
23	1,0
24	1,0
25	1,0
26	1,0
27	1,0
28	1,0

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu\text{M}$ ]
29	1,0
30	3,0
31	3,0
32	3,0
33	3,0
34	3,0
35	3,0
36	3,0
37	3,0
38	3,0
39	3,0
40	3,0
41	3,0
42	3,0
43	3,0
44	3,0
45	0,1
46	0,2
47	0,3
48	0,2
49	0,3

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu\text{M}$ ]
50	0,3
51	0,3
52	0,3
53	1,0
54	1,0
55	1,0
56	3,0
57	1,0
58	3,0
59	1,0
60	3,0
61	3,0
62	3,0
63	3,0
64	3,0
65	3,0
66	3,0
67	3,0
68	3,0
69	3,0
70	3,0

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu\text{M}$ ]
71	3,0
72	3,0
73	3,0
74	3,0
75	--
76	3,0
77	0,1
78	0,1
79	--
80	0,3
81	3,0
82	0,1
83	0,3
84	1,0
85	3,0
86	0,03
87	0,1
88	0,01
89	0,03
90	0,3
91	0,1

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu\text{M}$ ]
92	0,03
93	0,1
94	0,3
95	0,3
96	0,065
97	0,3
98	0,03
99	0,03
100	0,03
98	3,0
99	0,1
100	0,03
101	0,1
102	0,1
103	0,03
104	0,3
105	0,01
106	0,3
107	0,065
108	0,3
109	0,3



Ejemplo n.º	CEM [ $\mu$ M]
110	1,0
111	1,0
112	1,0
113	0,03
114	0,3
115	0,1
116	0,01
117	0,1
118	0,03
119	0,1
120	0,3
121	1,0
122	3,0
123	0,3
124	3,0
125	3,0
126	3,0
127	0,3

Ejemplo n.º	CEM [ $\mu$ M]
128	1,0
129	1,0
130	3,0
131	1,0
132	0,3
133	0,3
134	1,0
135	3,0
136	0,3
137	3,0
138	3,0
139	0,1
140	0,1
141	1,0
142	0,1
143	1,0
144	0,3

### **B-3. Efecto de relajación vascular *in vitro***

5 Se aturdieron conejos mediante un golpe en la nuca y se desangraron. Se extrajo la aorta, se liberó de tejido adherido, se dividió en anillos de 1,5 mm de anchura y se llevaron individualmente con una pretensión a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno caliente a 37 °C con la siguiente

composición (en cada caso mM): cloruro sódico: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro de calcio dihidrato: 1; sulfato de magnesio heptahidratado: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se registró con celdas Statham UC2, se intensificaron y se digitalizaron a través de un convertidor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) y se registraron en paralelo en un registrador de trazos continuos. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en una concentración creciente. Después de varios ciclos de control se añade la sustancia que se va a examinar en cada ciclo adicional con una dosificación en cada caso creciente y se compara la magnitud de la contracción con la magnitud de la contracción alcanzada en el último paso previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la magnitud del valor de control en 50 % (valor de  $CI_{50}$ ). El volumen de aplicación estándar asciende a 5  $\mu$ l, la parte de DMSO y la solución de baño se corresponde con el 0,1 %.

#### **B-4. Medición de tensión arterial en ratas anestesiadas**

Se anestesian ratas Wistar macho con un peso corporal de 300-350 g con tiopental (100 mg/kg i.p.). Después de la traqueotomía se introduce en la arteria femoral un catéter para la medición de la tensión arterial. Las sustancias que se van a ensayar se administran como soluciones o bien por vía oral mediante sonda esofágica o por vía intravenosa a través de la vena femoral (Stasch y col. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

#### **B-5. Medición radiotelemétrica de tensión arterial en ratas en vigilia, espontáneamente hipertensivas**

Para la medición descrita a continuación de la tensión arterial en ratas en vigilia se emplea un sistema de telemetría disponible en el mercado de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU.

El sistema se compone de 3 componentes principales:

- 20 Emisores implantables (transmisores de telemetría de Physiotel®)
- Receptores (receptor Physiotel®) que están conectados a través de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con un
- ordenador de adquisición de datos.

La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de tensión arterial, frecuencia cardíaca y movimiento corporal en animales en vigilia en su hábitat habitual.

#### **Material animal**

Las investigaciones se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensivas hembra adultas (SHR Okamoto) con un peso corporal > 200 g. Se cruzaron SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 de ratas Wistar Kyoto macho con tensión arterial muy elevada y hembra con tensión arterial ligeramente elevada y se cedieron en la F13 a U.S. National Institutes of Health.

Los animales de experimentación se mantuvieron después de la implantación del emisor en solitario en jaulas Makrolon de tipo 3. Tienen acceso libre a pienso estándar y agua.

El ritmo día - noche en el laboratorio de experimentación se cambia mediante iluminación de la habitación a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

#### **35 Implantación del emisor**

Los emisores de telemetría TA11 PA - C40 empleados se implantan quirúrgicamente en los animales de experimentación al menos 14 días antes de la primera intervención de ensayo en condiciones asépticas. Los animales instrumentados de este modo se pueden emplear de forma repetida después de la cicatrización de la herida y del arraigo del implante.

40 Para la implantación se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan en un área amplia en el lado abdominal. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se inserta el catéter de medición lleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación en sentido craneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBond TM, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa a capa la herida.

45 Posquirúrgicamente se administra un antibiótico para la profilaxis de infecciones (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.)

#### **Sustancias y soluciones**

50 Cuando no se describe de otro modo, las sustancias que se van a examinar se administran en cada caso a un grupo de animales (n = 6) por vía oral a través de sonda esofágica. De forma correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias de ensayo se disuelven en mezclas adecuadas de

disolventes o se suspenden en tilosa al 0,5 %.

Un grupo de animales tratado con disolvente se emplea como control.

Desarrollo del ensayo

5 El equipo de medición por telemetría existente está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (V año mes día).

A las ratas instrumentadas que viven en la instalación está asignada en cada caso una antena receptora apropiada (1010 Receiver, DSI).

10 Los emisores implantados se pueden activar desde el exterior a través de un conmutador magnético instalado. Se conmutan a emisión durante el transcurso del ensayo. Las señales emitidas se pueden registrar en línea por un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y tratarse correspondientemente. El almacenamiento de los datos se realiza en cada caso en una carpeta abierta para esto que lleva el número de ensayo.

En el desarrollo convencional a lo largo de en cada caso 10 segundos de duración se miden

tensión arterial sistólica (SBP)

15 tensión arterial diastólica (DBP)

tensión arterial media (MAP)

frecuencia cardiaca (FC)

actividad (ACT)

20 El registro de los valores de medición se repite controlado por ordenador con intervalos de 5 minutos. Los datos fuente obtenidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se almacenan como datos individuales. Se pueden obtener otros detalles técnicos de la extensa documentación de la empresa fabricante (DSI).

25 A menos que se describa de otro modo, la administración de las sustancias de ensayo se realiza el día de ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden los parámetros que se han descrito anteriormente durante 24 horas.

Evaluación

30 Después del final del ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valor vacío se asumen aquí 2 horas antes de la aplicación, de tal manera que el conjunto de datos seleccionado abarca el periodo de tiempo de 7:00 horas del día del ensayo hasta 9:00 horas del día siguiente.

35 Los datos se alisan a lo largo de un tiempo preajutable mediante determinación de valor medio (15 minutos de promedio) y se transmiten como archivo de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos de este modo se transfieren a plantillas de Excel y se representan de forma tabulada. El almacenamiento de los datos obtenidos se realiza por vía de ensayo en una carpeta propia que lleva el número de ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se almacenan en formato de papel clasificados por números en carpetas.

Bibliografía:

40 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227-270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994.

#### **B-6. Determinación de parámetros farmacocinéticos después de administración intravenosa y oral**

45 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinan en ratones CD-1 macho, ratas Wistar macho y perros Beagle hembra. La administración intravenosa se realiza en ratones y ratas mediante una formulación de plasma/DMSO específica de especie y en perros mediante una formulación de agua/PEG 400/etanol. La administración oral de la sustancia disuelta mediante sonda esofágica se lleva a cabo en todas las especies basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol. En las ratas se coloca para una extracción facilitada de sangre antes de la administración de la sustancia un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha. La cirugía se realiza al menos un día antes del ensayo con anestesia con isoflurano y con

50

administración de un analgésico (atropina/Rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La extracción de sangre (por norma general más de 10 puntos de tiempo) se realiza en una ventana temporal que incluye momentos terminales de al menos 24 a como máximo 72 horas después de la administración de la sustancia. La sangre se conduce durante la extracción a tubos heparinizados. Entonces se obtiene el plasma sanguíneo mediante centrifugación y se almacena dado el caso hasta el tratamiento posterior a -20 °C.

A las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención, muestras de calibración y cualificador se añade un patrón interno (este puede ser también una sustancia químicamente no relacionada) y le sigue una precipitación de proteínas mediante acetonitrilo en exceso. Después de la adición de una solución de tampón que está adaptada en las condiciones de CL y posterior agitación vorticial se centrifuga a 1000 g. El sobrenadante se mide mediante CL-EM/EM con uso de columnas C18 de fase inversa y mezclas variables de eluyentes. La cuantificación de las sustancias se realiza mediante las alturas o áreas de pico de cromatogramas iónicos extraídos de experimentos específicos de control iónico seleccionado.

A partir de las evoluciones de concentración de plasma-tiempo establecidos se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como ABC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{1/2}$  (semivida terminal), F (biodisponibilidad), MRT (tiempo de residencia media) y CL (aclaramiento) mediante un programa de cálculo farmacocinético validado.

Ya que la cuantificación de sustancias se realiza en plasma, se tiene que determinar la distribución sangre/plasma de la sustancia para poder adaptar correspondientemente los parámetros farmacocinéticos. Para esto se incubó una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de la especie correspondiente durante 20 min en una mezcladora de rodillos de movimiento asimétrico. Después de la centrifugación a 1000 g se mide la concentración en plasma (mediante CL-EM/EM; véase anteriormente) y mediante formación de cociente se establece el valor de  $C_{Sangre}/C_{Plasma}$ .

#### **B-7. Examen de metabolismo**

Para determinación del perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención, los mismos se incuban con enzimas de citocromo P450 (CYP) humano recombinante, microsomas hepáticos o con hepatocitos primarios frescos de distintas especies animales (por ejemplo rata, perro) como también de origen humano para obtener informaciones acerca de un metabolismo de fase I y fase II hepático lo más completo posible así como acerca de las enzimas que intervienen en el metabolismo y para comparar los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incuban con una concentración de aproximadamente 0,1-10  $\mu$ M. Para esto se preparan soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo y después se pipetea con una dilución 1:100 a la preparación de incubación. Los microsomas hepáticos y enzimas recombinantes se incubaron en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH compuesto por NADP<sup>+</sup> 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa a 37 °C. Los hepatocitos primarios se incubaron en suspensión en medio E de Williams así mismo a 37 °C. Después de un tiempo de incubación de 0-4 h se detuvieron las preparaciones de incubación con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente 30 %) y se eliminó mediante centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras determinadas de este modo se analizaron directamente o se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

El análisis se realiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección con ultravioleta y espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para esto se cromatografiaron los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas C18 de fase inversa adecuadas y mezclas variables de eluyentes de acetonitrilo y solución de formiato de amonio acuosa 10 mM o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas de UV junto con datos de espectrometría de masas sirven para la identificación, aclaración de la estructura y estimación cuantitativa de los metabolitos y la reducción metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las preparaciones de incubación.

#### **B-8. Ensayo de permeabilidad de Caco-2**

La permeabilidad de una sustancia de ensayo se determinó con ayuda de la línea celular Caco-2, un modelo *in vitro* establecido para la producción de permeabilidad en la barrera gastrointestinal (Artursson, P. y Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Las células Caco-2 (ACC n.º 169, DSMZ, Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, Braunschweig, Alemania) se sembraron en placas de 24 pocillos con inserto y se cultivaron durante 14 a 16 días. Para los estudios de permeabilidad, la sustancia de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó con tampón de transporte (solución salina tamponada de Hanks, Gibco/Invitrogen, con glucosa 19,9 mM y HEPES 9,8 mM) a la concentración de ensayo final. Para determinar la permeabilidad de apical a vasolateral ( $P_{appA-B}$ ) de la sustancia de ensayo, la solución con la sustancia de ensayo se puso en el lado apical de la monocapa celular Caco-2 y el tampón de transporte del lado vasolateral. Para determinar la permeabilidad de vasolateral a apical ( $P_{appB-A}$ ) de la sustancia de ensayo se puso la solución con la sustancia de ensayo en el lado vasolateral de la monocapa celular Caco-2 y el tampón de transporte en el lado apical. Al comienzo del experimento se tomaron muestras del respectivo compartimento de donador para asegurar el balance de masa. Después de una

incubación de dos horas a 37 °C se tomaron muestras de los dos compartimentos. Las muestras se analizaron mediante CL-EM/EM y se calcularon los coeficientes aparentes de permeabilidad ( $P_{app}$ ). Se determinó la permeabilidad de Lucifer Yellow para cada monocapa de células para asegurar la integridad de la capa de células. Se determinó también la permeabilidad de atenolol (marcador de baja permeabilidad) y sulfasalazina (marcador de excreción activa) en cada ciclo de ensayo como control de calidad.

### **B-9. Ensayo de corriente de potasio de hERG.**

La denominada corriente de potasio de hERG (gen relacionado con éter-a-go-go humano) contribuye sustancialmente a repolarizar el potencial de acción cardiaco humano (Scheel y col., 2011). La inhibición de esta corriente por fármacos puede tener como consecuencia en raras ocasiones alteraciones del ritmo cardiaco potencialmente letales y se examina por ello de forma temprana durante el desarrollo de medicamentos.

El ensayo de hERG funcional usado para ello se basa en una línea celular HEK293 recombinante que expresa de forma estable el gen KCNH2(HERG) (Zhou y col., 1998). Estas células se examinan mediante la técnica de “whole-cell voltage-clamp” (Hamill y col., 1981) en un sistema automatizado (Patchliner™; Nanion, Múnich, D) que controla la tensión de membrana y que mide la corriente de potasio de hERG a temperatura ambiente. El software PatchControlHT™ (Nanion) controla el sistema Patchliner, el registro de datos y análisis de datos. El control de la tensión se realiza mediante amplificadores 2 EPC-10 cuadro bajo el control de software PatchMasterPro™ (ambos: HEKA Elektronik, Lambrecht, D). Chips de NPC-16 con resistencia media (~2 MΩ; Nanion) sirven de sustrato plano para los experimentos de pinzamiento de tensión.

Se llevan chips NPC-16 como solución intracelular y extracelular (compárese con Himmel, 2007) así como su suspensión celular. Después de la formación de un sello de GigaOhm y establecimiento del modo de célula completa (incluyendo varias etapas automatizadas de control de calidad) se pinza la membrana celular al potencial de mantenimiento -80 mV. El posterior protocolo de pinzamiento de tensión cambia la tensión de comando a +20 mV (duración 1000 ms), -120 mV (duración 500 ms) y de nuevo al potencial de mantenimiento -80 mV; esto se repite cada 12 s. Después de una fase inicial de estabilización (aproximadamente 5-6 minutos) se añade mediante pipeta la solución de sustancia de ensayo en concentraciones crecientes (por ejemplo 0,1, 1 y 10 μmol/l) (exposición aproximadamente 5-6 minutos por concentración) seguido de varias etapas de lavado.

La amplitud de la corriente de “cola” dirigida hacia dentro que se genera mediante un cambio de potencial de +20 mV a -120 mV sirve para cuantificar la corriente de potasio de hERG y se representa como función del tiempo (software IgorPro™). La amplitud de corriente al final de distintos intervalos de tiempo (por ejemplo fase de estabilización antes de sustancia de ensayo, primera/segunda/tercera concentración de sustancia de ensayo) sirve para crear una curva de concentración y un efecto a partir de la cual se calcula la semimáxima concentración de inhibición  $CI_{50}$  de la sustancia de ensayo.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pfluegers Arch* 1981; 391: 85-100.

Himmel HM. Suitability of commonly used excipients for electrophysiological in-vitro safety pharmacology assessment of effects on hERG potassium current and on rabbit Purkinje fiber action potential. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56: 145-158.

Scheel O, Himmel H, Rascher-Eggstein G, Knott T. Introduction of a modular automated voltage-clamp platform and its correlation with manual human ether-a-go-go related gene voltage-clamp data. *Assay Drug Dev Technol* 2011; 9: 600-607.

Zhou ZF, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, January CT. Properties of hERG channels stably expressed in HEK293 cells studied at physiological temperature. *Biophys J* 1998; 74: 230-241.

### **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

#### **Comprimido:**

##### Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

##### Preparación:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos.

Esta mezcla se prensa con una prensa habitual para comprimidos (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

**Suspensión que se puede administrar por vía oral:**

Composición:

- 5 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden aproximadamente 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 10 El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

**Solución que se puede administrar por vía oral:**

Composición:

- 15 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 20 g de solución oral.

Preparación:

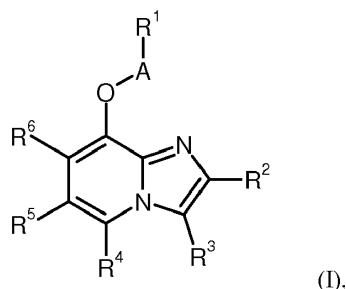
- 20 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa con el procedimiento de agitación hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

**Solución i.v.:**

- 25 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución obtenida se somete a filtración estéril y se carga en recipientes para inyección estériles y apirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),  
 R<sup>1</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o piridilo,  
 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 estando sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de  
 10 halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y difluorometoxi,  
 y  
 estando sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de  
 halógeno, ciano y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,  
 15 R<sup>3</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,  
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de  
 halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo,  
 hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquiltio-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar  
 20 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, trifluorometoxi, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, -  
 (C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,  
 pudiendo estar sustituido amino con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo y metoxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 y  
 25 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

en la que

- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 30 entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo,  
 hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

- en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno,  
 ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)-carbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi,  
 difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo,  
 35 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxipirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de  
 tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

- en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo  
 de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes flúor,  
 40 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,  
 y  
 en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  
 45 sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y trifluorometilo,

en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo e hidroxilo-carbonilo,  
 en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazol-5-ilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de metilo, etilo y flúor,

en la que

5  $R^7$  y  $R^8$  representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),  
y  
con la condición de que cuando heteroarilo de 5 a 10 miembros representa piridilo, piridilo no puede estar sustituido con amino,

10  $R^4$  representa hidrógeno,  
 $R^5$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ), difluorometoxi, difluorometilo, trifluorometilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 $R^6$  representa hidrógeno o halógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

15 A representa  $CH_2$  o  $CD_2$ ,  
 $R^1$  representa ciclohexilo, fenilo o piridilo,  
estando sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, bromo, cloro, ciano y metilo,

20 y  
estando sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, ciano y metilo,

$R^2$  representan alquilo ( $C_1-C_4$ ), ciclopropilo o trifluorometilo,  
 $R^3$  representa fenilo  
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, alcoxi- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, hidroxycarbonilo, -  
25  $(C=O)NR^7R^8$ , alquil- $(C_1-C_4)$ -sulfonilo, alquiltio- $(C_1-C_4)$ , alcoxi ( $C_1-C_4$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxí y cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),

en la que alquilo ( $C_1-C_6$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de trifluorometoxi, alquil- $(C_1-C_4)$ -carbonilo,  $-(C=O)NR^7R^8$ , alcoxi ( $C_1-C_4$ ), cicloalquil ( $C_3-C_6$ ), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxí y amino,

30 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, alquil- $(C_1-C_4)$ -sulfonilo y metoxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ),

y  
en la que cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) puede estar sustituido con amino o hidroxí,

y en la que

35  $R^7$  y  $R^8$  representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_5$ )  
o representan heteroarilo de 5 miembros,

40 estando sustituido heteroarilo de 5 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, alcoxi- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, hidroxycarbonilo,  $-(C=O)NR^7R^8$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

45 en la que alquilo ( $C_1-C_6$ ) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquil- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, alcoxi- $(C_1-C_4)$ -carbonilo, hidroxycarbonilo,  $-(C=O)NR^7R^8$ ,  $-O(C=O)NR^7R^8$ , alquil- $(C_1-C_4)$ -sulfonilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, hidroxí, amino, cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes flúor,

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro y metilo,

50 en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxí,

en la que

$R^7$  y  $R^8$  representan en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),

y

en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,



pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazol-5-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de metilo, etilo y flúor,

pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, metilo, etilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo e hidroxycarbonilo,

5 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, etoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o difluorometilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor

10 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en el que

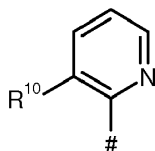
A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa ciclohexilo o fenilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

15 o

representa un grupo piridilo de fórmula



en la que

# representa el punto de enlace a A

20 y

R<sup>10</sup> representa flúor,

R<sup>2</sup> representa metilo o etilo,

R<sup>3</sup> representa fenilo,

25 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, bromo, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, etilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, amino, hidroxycarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciclobutilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de trifluorometoxi, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, etoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

30 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y metoxietilo,

en la que ciclobutilo puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

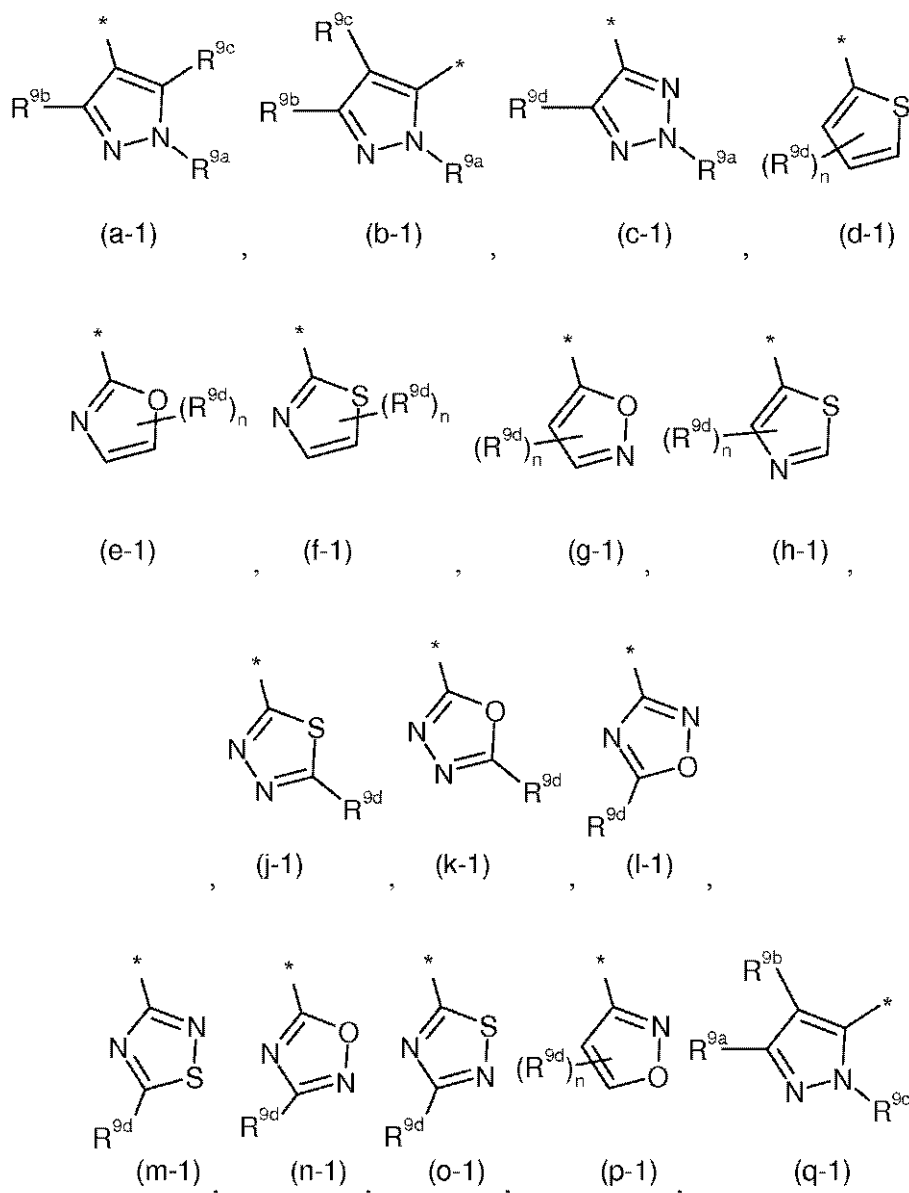
en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,

y en la que

35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

o

representan un grupo de fórmula



en la que

\* representa el punto de enlace a la imidazopiridina,

n representa un número 1 o 2,

5 R<sup>9a</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, piridilo o ciclopropilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxi, fenilo, piridilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,

en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,

15 y

en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo,

pudiendo estar sustituido ciclopropilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e hidroxicarbonilo, pudiendo estar sustituido fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

R<sup>9b</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9c</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 R<sup>9d</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, metoxi, etoxi, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo o ciclopropilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de trifluorometilo difluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 2-oxopirrolidin-1-ilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1H-1,2,4-triazolilo, hidroxilo y amino,

10 en la que 1H-1,2,4-triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo

y

en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

pudiendo estar sustituido amino con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazolilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

15 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, difluorometilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

20 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

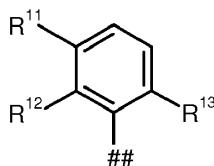
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa ciclohexilo,

o

25 representa un grupo fenilo de fórmula



en la que

## representa el punto de enlace a A,

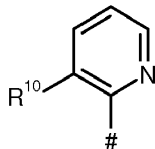
y

30 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente entre sí a hidrógeno o flúor,

con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

o

representa un grupo piridilo de fórmula



35 en la que

# representa el punto de enlace a A,

y

R<sup>10</sup> representa flúor,

R<sup>2</sup> representa metilo o etilo,

40 R<sup>3</sup> representa fenilo,

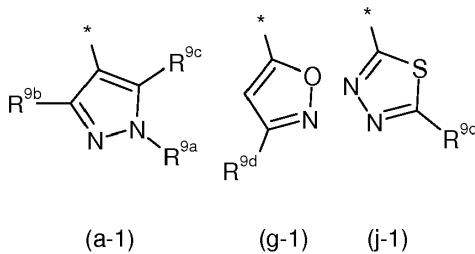
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, amino, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, piperidinilo y ciclobutilo,

en la que metilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de -(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, metoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hidroxilo y amino,

45 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo y metoxietilo,

en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo,  
 en la que ciclobutilo está sustituido con amino,  
 y en la que

5  $R^7$  y  $R^8$  representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo, o representa un grupo de fórmula



en la que

10 \* representa el punto de enlace a la imidazopiridina,  
 $R^{9a}$  representa alquilo ( $C_1-C_6$ ), fenilo, piridilo o ciclopropilo,  
 pudiendo estar sustituido alquilo ( $C_1-C_6$ ) con flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metil-carbonilo,  
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo,  $-(C=O)NR^7R^8$ ,  $-O(C=O)NR^7R^8$ , metilsulfonilo, etilsulfonilo,  
 metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, piridilo, 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, hidroxilo,  
 15 amino, ciclopropilo, ciclobutilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo o  
 azetidina,

en la que 1H-pirazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o  
 etilo,

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,

en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,

20 y

en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo,

pudiendo estar sustituido ciclopropilo con metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o hidroxicarbonilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y en la que

25  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

$R^{9b}$  representa hidrógeno o metilo,

$R^{9c}$  representa hidrógeno o metilo,

30  $R^{9d}$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, metoxi, etoxi, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
 hidroxicarbonilo,  $-(C=O)NR^7R^8$ , fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo o  
 ciclopropilo,

pudiendo estar sustituido alquilo ( $C_1-C_6$ ) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de trifluorometilo,  
 difluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), 2-oxopirrolidin-1-ilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1H-1,2,4-triazolilo, hidroxilo y amino,

en la que 1H-1,2,4-triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,

y

35 en la que amino puede estar sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ),

pudiendo estar sustituido amino con alquilo ( $C_1-C_4$ ),

pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo, pirimidilo y 1,3-tiazolilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes metilo o  
 etilo,

y en la que

40  $R^7$  y  $R^8$  representan en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

$R^4$  representa hidrógeno,

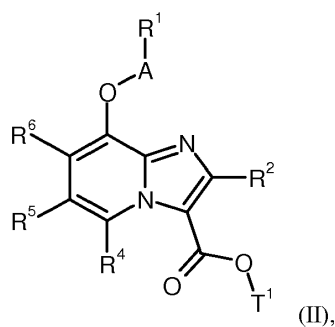
$R^5$  representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, difluorometilo o ciclopropilo,

$R^6$  representa hidrógeno,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

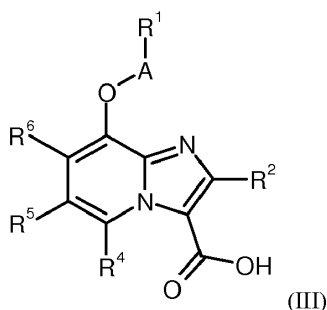
45 5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 4,  
**caracterizado porque**

se hace reaccionar [A] un compuesto de fórmula (II)

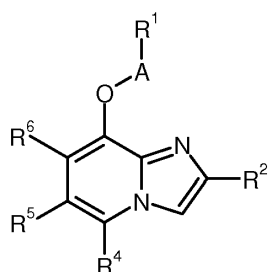


en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

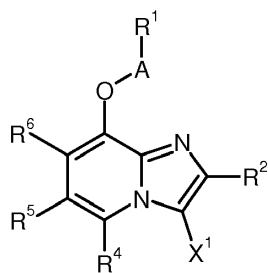
5 en un disolvente inerte en presencia de una base o un ácido adecuados hasta dar un ácido carboxílico de fórmula (III)



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, [A] y se hacen reaccionar los mismos a continuación en presencia de un ácido adecuado hasta dar una imidazo[1,2-a]piridina de fórmula (IV)



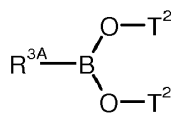
10 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y después este se convierte con un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (V)



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y

15 X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo

y el mismo se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de fórmula (VI),

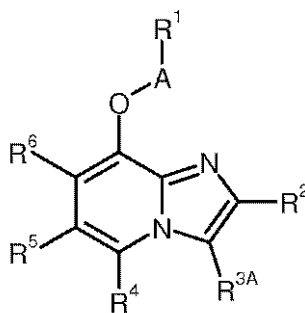


(VI),

en la que

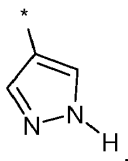
5  $\text{R}^{3\text{A}}$  tiene los significados que se han indicado anteriormente para  $\text{R}^3$  y

$\text{T}^2$  representa hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o los dos restos  $\text{T}^2$  forman juntos un puente  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$  hasta dar un compuesto de fórmula (I-A)



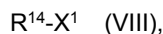
(I-A),

y a continuación en el caso de que  $\text{R}^{3\text{A}}$  represente



(VII),

10 estos compuestos se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que

15  $\text{X}^1$  representa un grupo saliente adecuado, en particular, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

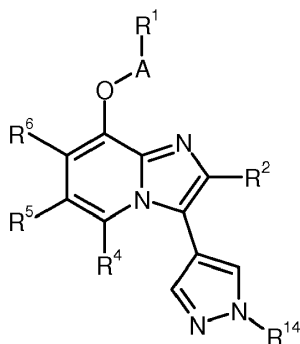
y

18  $\text{R}^{14}$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  
 pudiendo estar sustituido alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -carbonilo, hidroxycarbonilo,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ , alquil- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -sulfonilo, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, 1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo y azetidina,

25 en la que 1H-pirazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo y 1,2-oxazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes metilo o etilo,  
 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,  
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

en la que piperazinilo puede estar sustituido con metilo,  
y en la que  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan en cada caso independientemente entre sí a hidrógeno, metilo o ciclopropilo,

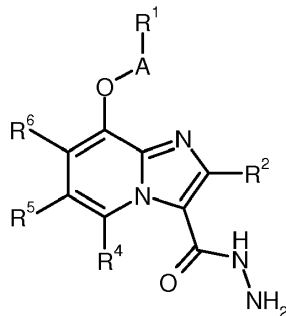
- 5 o  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un carbociclo de 3 a 5 miembros,  
hasta dar un compuesto de fórmula (I-B)



(I-B),

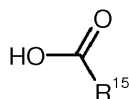
- 10 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>14</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y a continuación se escinden los grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de la fórmula (I) dado el caso se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales,  
o

[B] un compuesto de fórmula (II) en presencia de hidrazina hidrato se convierte en un compuesto de fórmula (IX)



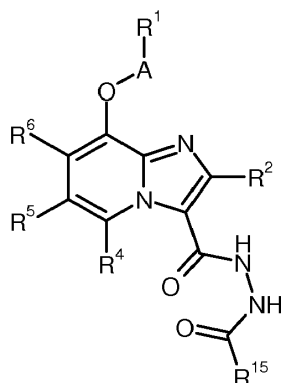
(IX),

- 15 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y el mismo a continuación se convierte en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con un ácido carboxílico de fórmula (X)



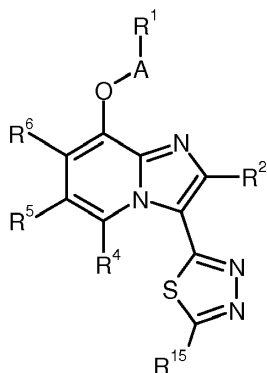
(X),

- 20 en la que R<sup>15</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de trifluorometilo,  
difluorometilo, hidroxil y amino,  
hasta dar un compuesto de fórmula (XI),



(XI),

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>15</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y este compuesto se convierte a continuación con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano [reactivo de Lawesson] en un compuesto de fórmula (I-C)



(I-C),

5

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>15</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se escinden los grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 6. Compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15 7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente adecuado, no tóxico, inerte.

20 9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo compuesto por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPC-PDE, agentes de efecto antitrombótico, agentes reductores de la tensión arterial así como agentes que cambian el metabolismo lipídico.

10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.