

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 412**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2013 PCT/EP2013/072891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2013 E 13785869 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2914594**

54 Título: **Imidazo[1,2-a]piridincarboxamidas aminosustituidas y su uso**

30 Prioridad:

**05.11.2012 EP 12191201**  
**07.03.2013 US 201313789655**  
**26.07.2013 EP 13178248**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;**  
**FOLLMANN, MARKUS;**  
**HARTUNG, INGO;**  
**BUCHGRABER, PHILIPP;**  
**JAUTELAT, ROLF;**  
**HASSFELD, JORMA;**  
**LINDNER, NIELS;**  
**GROMOV, ALEXEY;**  
**WUNDER, FRANK;**  
**STASCH, JOHANNES-PETER;**  
**REDLICH, GORDEN;**  
**LI, VOLKHART MIN-JIAN;**  
**BECKER-PELSTER, EVA MARIA y**  
**KNORR, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 635 412 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]piridincarboxamidas aminosustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso solas 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 especial para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transferencia celulares más importantes en las células de mamíferos es el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema de NO/cGMP. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta ahora se pueden dividir tanto según las características estructurales como también según el tipo de ligandos en dos grupos: las guanilatociclasas particulares, estimulables por los péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles estimulables por NO. Las guanilatociclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen con máxima probabilidad un hemo por heterodímero que es una parte del sitio de regulación. Tiene una importancia central para el mecanismo de activación. El NO se puede unir con el átomo de hierro del hemo, aumentando así claramente la actividad de la enzima. Las preparaciones sin hemo, por el contrario, no se pueden estimular por NO. También el monóxido de carbono (CO) está en condiciones de unirse con el átomo central de hierro de hemo, en donde la estimulación es claramente menor por CO que por NO.

Mediante la formación de cGMP y la regulación resultante de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína cinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diversos procesos fisiológicos, en especial en la relajación y la proliferación de las células de la musculatura lisa, la agregación y adhesión plaquetaria, la transmisión de señales neuronales, así como en enfermedades causadas por un trastorno de los procesos antes mencionados. En condiciones fisiopatológicas, el sistema de NO/cGMP puede estar suprimido lo que puede llevar, por ejemplo, a alta presión arterial, activación de las plaquetas, mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento para estas enfermedades que es independiente de NO dirigidas a la influencia de la vía de señales de cGMP en organismos es un enfoque muy prometedor debido a la alta eficacia esperable y los pocos efectos secundarios esperables.

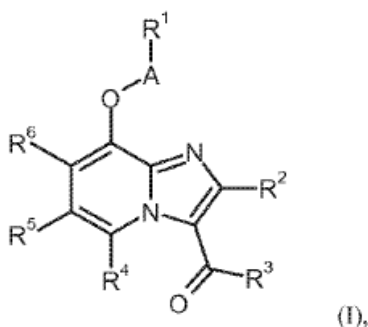
Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble, se usaron hasta ahora exclusivamente compuestos como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. NO se produce por bioconversión y activa la guanilatociclasa activa por ataque del átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de la tolerancia se cuenta entre las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento.

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

Entre otros, en los documentos EP 0 266 890-A1, WO 89/03833-A1, JP 01258674-A [comp. *Chem. Abstr.* 112:178986], WO 96/34866-A1, EP 1 277 754-A1, WO 2006/015737-A1, WO 2008/008539-A2, WO 2008/082490-A2, WO 2008/134553-A1, WO 2010/030538-A2, WO 2011/113606-A1 y WO 2012/165399 A1, se describen distintos derivados de imidazo[1,2-a]piridina, que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades.

Era objeto de la presente invención proporcionar nuevas sustancias que actúan como estimulantes de la guanilatociclasa soluble y que son adecuados como tales para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

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



en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

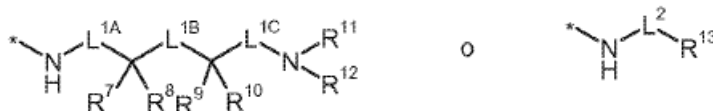
R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,  
 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo puede estar sustituido 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>),  
 difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxí y  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxí y  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,  
 hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un  
 heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a  
 su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo  
 de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno, en  
 donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

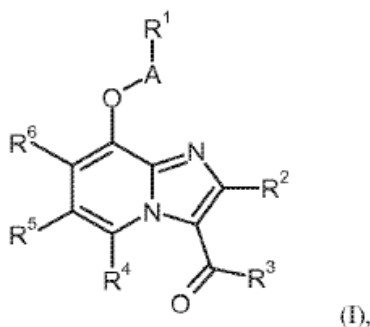
y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
o
- 5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,  
o
- 10 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>B</sup> forman un carbociclo de 5 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,  
con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,
- 15 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 20 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi, y en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,  
o
- 25 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,
- y L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodíilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 30 R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,  
y en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que, a su vez, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,
- 35 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,
- 40 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

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



en la que

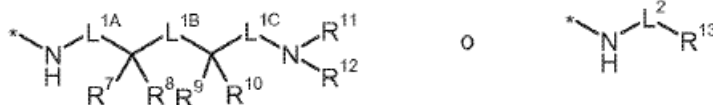
A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,  
 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 y

en donde fenilo puede estar sustituido 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>),  
 difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano,  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros, naftilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo,  
 difluorometoxi, trifluorometoxi, NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

y

en donde el fenilo puede estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes con un puente de  
 difluorometilendioxo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un  
 heterociclo de 4 a 7 miembros,

- en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,
- 5 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,
- en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 10 en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o con un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,
- en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 15 y
- en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 20 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,
- y
- en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxo,
- 25 R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 30 con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,
- o
- R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 35 con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,
- R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 40 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,
- 45 y
- en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,
- o
- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros,
- 50 en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,
- y
- L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo, y
- 5 en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que puede estar sustituido a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,
- o  
representa adamantilo,
- 10 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,
- R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquililo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,
- 15 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación como ejemplos de realización y su sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Sales preferidas en el marco de la presente invención son sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. También están incluidas sales que no son adecuadas en sí para usos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

25 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención comprenden también sales de las bases habituales tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de 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 con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

35 Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman en estado sólido o líquido un complejo por coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Los hidratos son solvatos preferidos en el marco de la presente invención.

40 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisómeras, es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también en forma de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellas en el caso de atropisómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas particulares. Los constituyentes estereoisómeramente uniformes se pueden aislar de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida, los procedimientos cromatográficos se usan preferentemente para esto, en particular cromatografía de HPLC en una fase aquiral o quirial.

45 Siempre que los compuestos según la invención estén presentes en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

50 La presente invención comprende también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Por variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende aquí un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto según la invención se intercambia por otro átomo del mismo número de atómico, pero con una masa atómica diferente a la masa atómica que se presenta habitual o preponderantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto según la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H

(deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, en especial aquellos en los que se incorporan uno o varios isótopos radiactivos pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis de un mecanismo de acción o la distribución de principios activos en el organismo; en virtud de la capacidad de fabricación y detectabilidad relativamente simple, son adecuados para este propósito especialmente los compuestos marcados con isótopos  $^3\text{H}$ - o  $^{14}\text{C}$ . Además, la introducción de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto por ejemplo una prolongación del tiempo de semivida en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; tales modificaciones de los compuestos según la invención pueden representar eventualmente también una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos según la invención se pueden preparar según los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, así, por ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" designa aquí compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero durante su tiempo de permanencia en el organismo, se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique otra cosa:

Alquilo representa en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado que tiene la cantidad de átomos de carbono indicados en cada caso. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etil-propilo, 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 bien carbociclo representa en el marco de la invención un resto alquilo saturado monocíclico que tiene la cantidad de átomos de carbono de anillo indicada en cada caso. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo representa en el marco de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se prefiere un resto alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo representa en el marco de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Alcanodiilo representa en el marco de la invención un resto alquilo divalente lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: metileno, 1,2-etileno, etano-1,1-diilo, 1,3-propileno, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

Alcoxi representa en el marco de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi y terc-butoxi.

Alcoxicarbonilo representan en el marco de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en el átomo de oxígeno. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Alquilsulfonilo representa en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y que está unido a través de un grupo sulfonilo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Un heterociclo de 4 a 7 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo saturado monocíclico que tiene un total de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo que consisten en N, O, S, SO y/o  $\text{SO}_2$  y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es adecuado, de un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo: 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.

Un azaheterociclo de 4 a 7 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo saturado monocíclico



que tiene un total 4 a 7 átomos del anillo, que contiene un átomo de nitrógeno que puede contener adicionalmente un heteroátomo adicional del grupo que consiste en N, O, S, SO o SO<sub>2</sub> y está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino.

Aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un total de 5 a 9 átomos del anillo, que contiene un átomo de nitrógeno y que puede contener adicionalmente uno o dos otros heteroátomos de anillo adicionales del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> y que está unido a través de un átomo de carbono de anillo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo: pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3,2,1]octano, 9-azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano y quinolidino.

Heteroarilo representa en el marco de la invención un heterociclo mono- u opcionalmente bicíclico aromático (compuesto heteroaromático) que tiene un total de 5 a 10 átomos del anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes del grupo N, O y/o S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolo, imidazolo, tiazolo, oxazolo, isoxazolo, isotiazolo, triazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino, benzofurano, benzotieno, bencimidazolo, benzoxazolo, benzotiazolo, benzotriazolo, indolilo, indazolilo, quinolino, isoquinolino, naftiridino, quinazolino, quinoxalino, ftalazino, pirazolo[3,4-b]piridino. Con preferencia, heteroarilo representa en el marco de la invención un heterociclo aromático monocíclico (compuesto heteroaromático) con un total de 5 o 6 átomos del anillo, que contiene hasta tres heteroátomos del anillo iguales o diferentes del grupo que consiste en N, O y/o S y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, si es adecuado, un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolo, imidazolo, tiazolo, oxazolo, isoxazolo, isotiazolo, triazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, 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 puede representar R<sup>3</sup> o bien R<sup>1</sup>, el punto final de la línea marcada con \* o #, no representa un átomo de carbono o un grupo CH<sub>2</sub> sino que forma parte del enlace con el átomo que se designa en cada caso y al que está unido R<sup>3</sup> o R<sup>1</sup>, respectivamente.

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar mono- o polisustituidos, siempre que no se especifique otra cosa. En el marco de la presente invención, todos los restos que aparecen varias veces se definen independientemente unos de otros. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes.

En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" abarca una inhibición, retardo, mantenimiento, mitigación, debilitamiento, limitación, reducción, supresión, reversión o curación de una enfermedad, un padecimiento, una afección, una lesión o de un trastorno de la salud, del desarrollo, del transcurso o del avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "precaución" se usan como sinónimos en el marco de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de adquirir, contraer, sufrir de o tener una enfermedad, un padecimiento, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o un avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de un padecimiento, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud se pueden producir parcial o totalmente.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

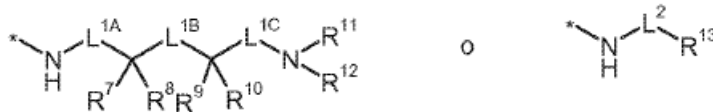
en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo y metilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula,



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodifilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro, en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino o tetrahydropiranilo, con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

5 en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo, o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino o 1,1-dioxotiomorfolino,

10 en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino y 1,1-dioxotiomorfolino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidino y piperidino, y

L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodilo,

R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-arabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptano y quinuclidino,

15 en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

20 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

25 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

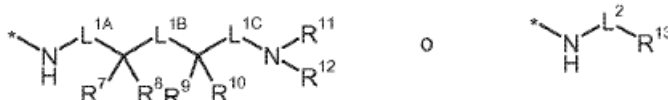
en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

30 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo y metilo,

R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometilo o ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



35 en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

40 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

5 y  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano y trifluorometilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

15 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro, en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

20 y  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano y trifluorometilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

25 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

30 o  
R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

35 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o ciclobutilo,

40 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo, o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, en donde el anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo, y

45 L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno,

R<sup>13</sup> representa pirrolidinilo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo,

50 o  
en donde pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

55 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o ciclopropilo,

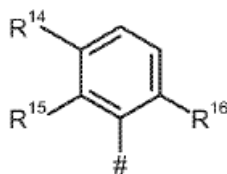
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Especialmente se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

60 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



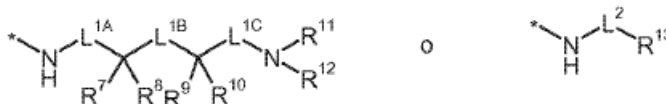
en donde

# representa el sitio de unión a A, y

5 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

10 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

15 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,

20 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

25 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanol, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

30 o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo, con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

35 R<sup>12</sup> representa hidrógeno,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace,

R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,

40 en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,

y

en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo pueden estar sustituidos con flúor o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

45 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

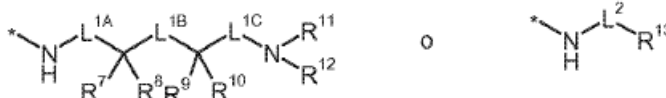
A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa fenilo,

5 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
y  
en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi o trifluorometoxi,

10 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

15 L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, heteroarilo de 5 o 10 miembros, naftilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), sulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

30 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

35 en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxi,

y

40 en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

45 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

50 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o con un heteroarilo de 5 o 6

miembros,

en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 y en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

10 y en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxo, R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

35 en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros,

40 en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

45 R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

y

50 en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que puede estar sustituido a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

o  
representa adamantilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

5 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

10 A representa CH<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

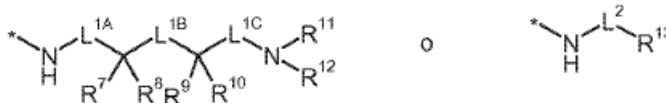
R<sup>1</sup> representa fenilo,  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

15 en donde fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o trifluorometoxi,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



20 en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodifilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

25 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

30 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

35 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, metilo, etenilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y trifluorometilo,

40 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidinilo o piperidinilo,

45 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),



- heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxil, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 miembros, fenilo, fenoxil y benciloxil,
- 5 en donde fenilo, fenoxil y benciloxil pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,
- en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,
- en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,
- 10 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,  
 y
- en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometoxil, difluorometoxil, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,
- 15 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxil,
- R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,  
 o
- 20 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo,  
 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidínilo y piperidínilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,
- con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,  
 o
- 25 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidínilo, tetrahidrofuranilo, piperidínilo o tetrahidropiranilo,
- con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,
- 30 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxil, metoxil y etoxil,
- R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxil,  
 y
- 35 en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo,
- 40 o
- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo,  
 en donde el anillo de azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidínilo, pirrolidínilo y piperidínilo,
- 45 y
- L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodiilo,
- R<sup>13</sup> representa pirrolidínilo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidínilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-arabícciclo[3.2.1]octanilo, 9-
- 50

arabiciclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabiciclo-[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo, en donde pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabiciclo[ 3.2.1]octanilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, monofluorometilo, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa fenilo,

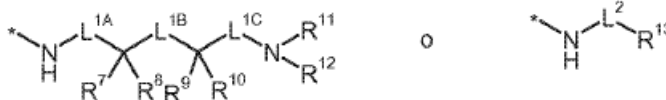
en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 flúor,

y

en donde fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo ciclopropilo, o metoxi,

R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, NH(CO)CH<sub>3</sub>, etinilo, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

5 y  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

10 o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidínilo, pirrolidínilo y piperidínilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

15

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,  
o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidínilo, tetrahydrofuranilo, piperidínilo o tetrahydropiranilo,

20

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

25

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o ciclobutilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

o

30 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo o morfolínilo, en donde el anillo de azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo o morfolínilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

35 y

L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno,

R<sup>13</sup> representa pirrolidínilo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidínilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidínilo, en donde pirrolidínilo, piperidínilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidínilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

40

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

45 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, monofluorometilo, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

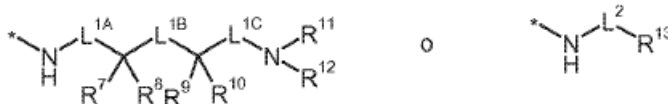
Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa fenilo,  
 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 flúor,  
 y  
 en donde fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo ciclopropilo, o metoxi,

5 R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

10 L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

15 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etenilo, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

20 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

25 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, trifluorometoxi, difluorometoxi, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetaniolo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

35 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno,

40 y

L<sup>2</sup> representa un enlace,

R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,

en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,

45 y

en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo puede estar sustituido con flúor o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, monofluorometilo, etenilo o metilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

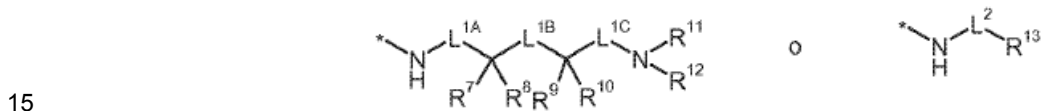
A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

5 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 y en donde fenilo puede estar sustituido 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>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

20 L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros, naftilo o fenilo,

30 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

35 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

40 en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

y en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

45 o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

50 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi, en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o con un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo, en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo, y en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxi,
- R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo, o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo Led forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,
- R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi, y en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

y

en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que puede estar sustituido a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo, o representa adamantilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

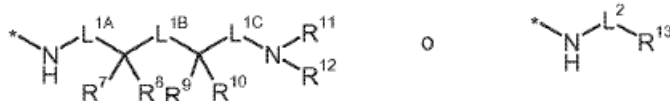
en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y metilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodifilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

5 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

10 y en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

15 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,

20 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino o tetrahidropirranilo, con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

25 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo,

30 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo, o

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo,

en donde el azetidino, pirimidino, piperidino, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidino y piperidino, y

40 L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodilo,

R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo y quinuclidino,

45 en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidino pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

50 R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

55 A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

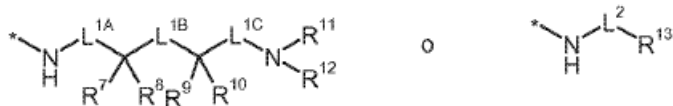


y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciclopropilo, metoxi y metilo,

R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,

5 R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

10 L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

15 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

20 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

25 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

30 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

35 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

40 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,

45 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

50 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo o tetrahydropiranilo,

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup>

uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

5 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o ciclobutilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

o

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino,  
 piperidino o morfolino,  
 en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino puede estar sustituido con 1 o 2  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo,  
 ciclopropilo y ciclobutilo,

y

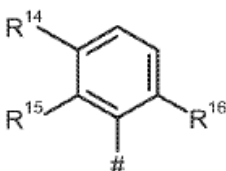
15 L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno,  
 R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-  
 tetrahydroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-  
 arabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino,  
 20 en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 8-aza-  
 bicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo-[3.3.1]nonano, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino pueden estar  
 sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo,  
 metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etinilo, metoxi, morfolino,  
 25 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



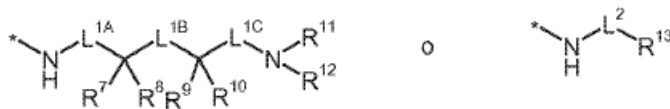
30

en donde  
 # representa el sitio de unión a A, y

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, metoxi, ciclopropilo o cloro,  
 con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

35 R<sup>2</sup> representa metilo,

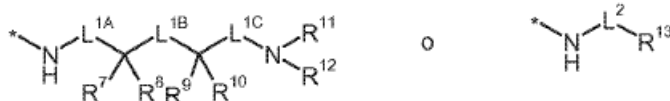
R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



40

en donde  
 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 L<sup>1A</sup> representa un enlace,  
 L<sup>1B</sup> representa un enlace,

- L<sup>1C</sup> representa un enlace,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,  
 5 y  
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de  
 flúor, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,  
 en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,  
 10 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,  
 y  
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de  
 15 flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,  
 en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,  
 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,  
 o  
 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo  
 20 de oxetanilo,  
 con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,  
 o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de  
 ciclopropilo o ciclohexilo,  
 25 con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los  
 carbociclos o heterociclos antes mencionados,  
 R<sup>11</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, y  
 L<sup>2</sup> representa un enlace,  
 30 R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,  
 en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,  
 y  
 en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo puede estar sustituido con flúor o trifluorometilo,  
 35 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etenilo, metoxi, morfolino,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,  
 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.  
 Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que  
 40 A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),  
 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,  
 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 45 y  
 en donde fenilo puede estar sustituido 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>),  
 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,  
 50 R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o fenilo,

15 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y fenoxi,

en donde fenoxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH(CO)CH<sub>3</sub> y alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxi,

20 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

25 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxi, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

35 en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxi,

y

40 en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

45 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

50 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo,

5 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi, y en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

15 L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo, y

20 en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que puede estar sustituido a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

o

representa adamantilo,

25 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

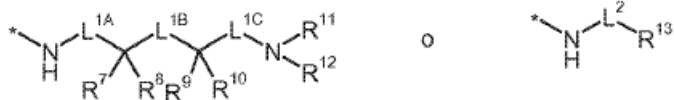
35 en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y metilo,

40 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

45 L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodifilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí

del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,  
 R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y fenoxi,

5 en donde fenoxi puede estar sustituido con 1 a 3 flúor,

en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo  
 ciano, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH(CO)CH<sub>3</sub> y alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxilo,

10 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, 1,1,2,2-tetrafluoroetil, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
 heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo  
 de 5 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

15 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de  
 flúor y cloro,

en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5  
 miembros,

20 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,  
 y  
 en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

25 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo  
 de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,  
 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo,  
 tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

35 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

40 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo,

o

45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino,  
 piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino o 1,1-dioxotiomorfolino,  
 en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino y 1,1-  
 dioxotiomorfolino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidino y  
 piperidino,

50

y

L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodilo,

5 R<sup>13</sup> representa pirrolidinilo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo, en donde pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, monofluorometilo, ; metoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

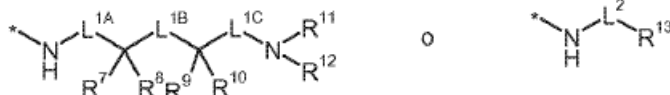
Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

15 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo, y  
20 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciclopropilo, metoxi y metilo,

R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



25 en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

30 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y fenoxi,

35 en donde fenoxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub> y etenilo,

en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

40 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

45 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, ciano y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

10 con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,  
o

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

15 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o ciclobutilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

o

20 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino, en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

y

25 L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno, R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino, en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etinilo o ciclopropilo,

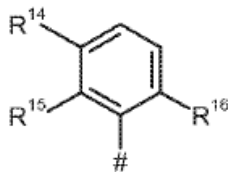
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



40 en donde # representa el sitio de unión a A,

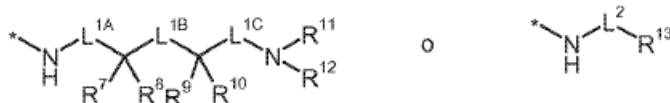
y

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, metoxi, ciclopropilo o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,



R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

5 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

10 R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

y

en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub> o etenilo,

en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

15 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

20 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

25 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetaniolo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, y

L<sup>2</sup> representa un enlace,

30 R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,

en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,

y

en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo puede estar sustituido con flúor o trifluorometilo,

35 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, monofluorometilo, etinilo o metilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

40 A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

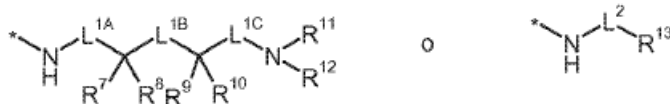
en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo puede estar sustituido 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>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,

5 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

10 L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxil y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxil y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros, naftilo o fenilo,

20 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxil, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxil y benciloxil,

en donde fenilo, fenoxil y benciloxil pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxil, trifluorometoxil, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxil,

y

en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxil,

35 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

40 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxil, trifluorometoxil, heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenoxil y benciloxil,

45 en donde fenoxil está sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde benciloxil puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido a su vez con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

50 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, difluorometoxil, trifluorometoxil y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxil,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo, o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclo de 4 a 7 miembros, y

L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo,

en donde aza-heterociclo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

y

en donde aza-heterociclo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que puede estar sustituido a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

o representa adamantilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

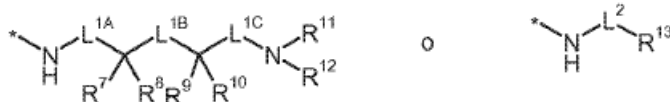
en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y metilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, etenilo, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, heteroarilo de 5 miembros y benciloxi,

en donde benciloxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde heteroarilo de 5 miembros está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,

en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido a su vez con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo, o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino o 1,1-dioxotiomorfolino,

en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tiomorfolino y 1,1-dioxotiomorfolino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidino y piperidino,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodilo,

R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptano y quinuclidino,

en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etenilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

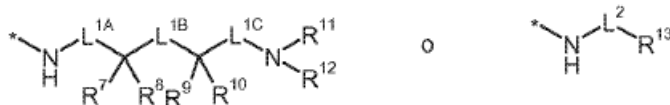
R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciclopropilo, metoxi y metilo,  
 $R^2$  representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,  
 $R^3$  representa un grupo de la fórmula



5

en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

$L^{1A}$  representa un enlace,

$L^{1B}$  representa un enlace o metileno,

$L^{1C}$  representa un enlace o metileno,

10 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo ( $C_1-C_4$ ), ciclopropilo y ciclobutilo,

$R^7$  representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o fenilo,

15 en donde alquilo ( $C_1-C_6$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

20 en donde cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi,  $-NH(CO)CH_3$ , etenilo, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

$R^8$  representa hidrógeno, metilo o etilo, o

25  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

30  $R^9$  representa etilo, propilo, ciano o fenilo,

en donde etilo y propilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y benciloxi,

en donde benciloxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

35 en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

$R^{10}$  representa hidrógeno o metilo,

$R^{11}$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ ),

en donde alquilo ( $C_1-C_3$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

40  $R^{12}$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), ciclopropilo o ciclobutilo,

en donde alquilo ( $C_1-C_4$ ) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo, o

$R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo,

45 en donde el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

y

$L^2$  representa un enlace o metileno,

50  $R^{13}$  representa pirrolidinilo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo,

en donde pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo-[3.3.1]nonanilo, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

5 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

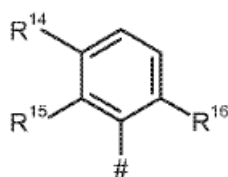
R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

10 A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula

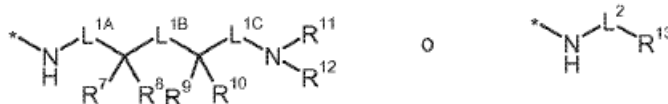


en donde

15 # representa el sitio de unión a A, y R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, metoxi, ciclopropilo o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



20 en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

30 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> representa etilo, ciano o fenilo,

en donde etilo está sustituido hasta cinco veces con flúor,

35 en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, y L<sup>2</sup> representa un enlace,

40 R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,

en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,

y

en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo puede estar sustituido con flúor o trifluorometilo,

45 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, monofluorometilo, metoxi, etinilo o metilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

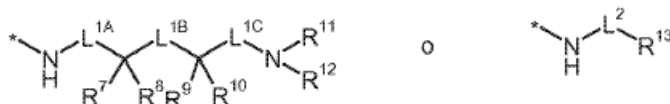
A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

5 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 y en donde fenilo puede estar sustituido 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>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxil y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxil y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros, naftilo o fenilo,

30 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxil, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxil y benciloxil,

en donde fenilo, fenoxil y benciloxil pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

35 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxil, trifluorometoxil, NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxil,

y

en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxil,

45 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

50 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

- en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxi, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,
- 5 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,
- 10 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- y
- 15 en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxi,
- y
- 20 en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxi,
- R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- o
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
- 25 entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,
- o
- 30 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,
- 35 R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo,
- 40 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,
- y
- en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,
- o
- 45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros,
- en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,
- y
- L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 50 R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo,



en donde aza-heterocicilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo, y

5 en donde aza-heterocicilo de 5 a 9 miembros puede estar condensado con un anillo de fenilo, que, a su vez, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

o  
representa adamantilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterocicilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

15 Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

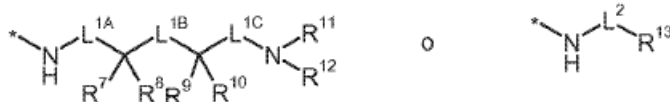
R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

20 en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo, y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y metilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

25 R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

30 L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodilo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno, en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

35 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

40 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo, y

45 en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidiniolo o piperidiniolo, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidiniolo y piperidiniolo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidiniolo o piperidiniolo, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, azetidiniolo, pirrolidiniolo y piperidiniolo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo, o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidiniolo, oxetaniolo, pirrolidiniolo, tetrahidrofuranilo, piperidiniolo o tetrahidropiraniolo,

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodiolo,

R<sup>11</sup> representa metilo y etilo, en donde metilo y etilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicliolo de 4 a 6 miembros,

R<sup>13</sup> representa pirrolidiniolo unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidiniolo, 1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo, en donde pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, indolinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y quinuclidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etinilo o ciclopropilo,

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

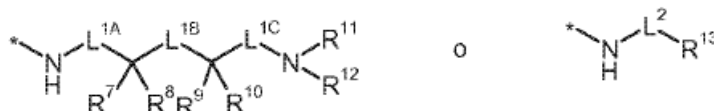
A representa CH<sub>2</sub>,

15 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

20 y en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciclopropilo, metoxi y metilo,

R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

25 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

30 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

35 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

40 y en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, etinilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, NH(CO)CH<sub>3</sub>, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

45 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanol, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,

en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanol, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

50 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

5 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y trifluorometilo,

10 en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,  
R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino o piperidino,

15 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

20 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino o tetrahidropirano,

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

25 R<sup>11</sup> representa metilo y etilo,  
en donde metilo y etilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o bencilo,

30 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,  
y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo, o

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros,  
en donde el aza-heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclo de 4 a 6 miembros,

y

40 L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno,  
R<sup>13</sup> representa pirrolidino unido a través de un átomo de carbono de anillo, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino,

45 en donde pirrolidino, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-aza-bicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etilino o ciclopropilo,

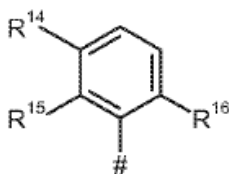
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



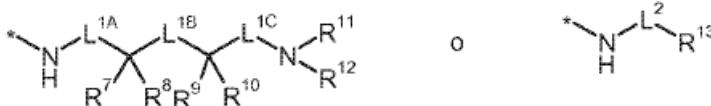
en donde

# representa el sitio de unión a A, y

5 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, metoxi, ciclopropilo o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



10 en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

15 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

20 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,

25 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

30 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

R<sup>11</sup> representa metilo y etilo,

35 en donde metilo y etilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o bencilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

40 en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros,

en donde el aza-heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros, y

45 L<sup>2</sup> representa un enlace,

R<sup>13</sup> representa piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo,

en donde piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de trifluorometilo y metilo,

y

5 en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo puede estar sustituido con flúor o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, monofluorometilo, metoxi, etinilo o metilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

10 Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

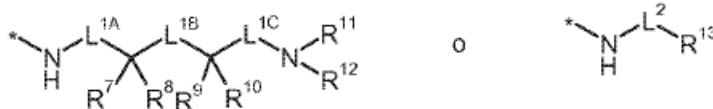
15 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo puede estar sustituido 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>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,

20 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

25 L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

L<sup>1B</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30 L<sup>1C</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

35 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros, naftilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

40 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

45 en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

- y  
 en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxi,
- 5 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o
- 5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 10 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,
- 15 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- 20 en donde heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,
- en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 25 y en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 30 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo, y en donde en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo puede estar sustituido con un puente de difluorometilendioxi,
- R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, bencilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 35 con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo, o
- 40 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> un carbociclo o heterociclo,
- 45 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 50 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,
- y en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace o alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),

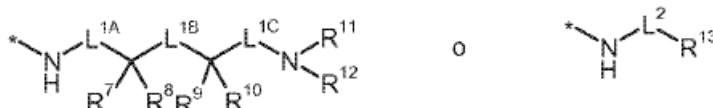
R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y metilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace, metileno o 1,2-etanodiílo,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxí,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,



o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y metilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 miembros, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro, en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar benzocondensado o sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo,

con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo, en donde el anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

y

L<sup>2</sup> representa un enlace, metileno o 1,1-etanodilo,  
 R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo,  
 en donde aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

5 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

10 A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

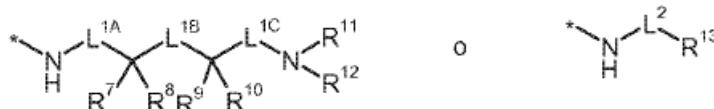
en donde alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

15 y  
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo flúor, cloro, ciclopropilo, metoxi y metilo,

R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, metilo, etilo y ciclopropilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



20 en donde  
 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 L<sup>1A</sup> representa un enlace,  
 L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,  
 L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno,

25 en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

30 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de  
 flúor y cloro,  
 en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

35 y  
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo flúor, cloro, ciano nitro, etinilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, --NH(CO)CH<sub>3</sub>, etoxi y trifluorometilo,  
 en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

40 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un  
 anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, azetidino, pirrolidino o piperidino,  
 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros así como el anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo,  
 azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí de flúor y metilo,

45 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro,

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

5 y  
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y trifluorometilo,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino o piperidino, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros, así como el anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino y piperidino pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, bencilo y metilo, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

15 o  
R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino o tetrahidropirano, con la condición de que al mismo tiempo ya no forme como uno de los pares de restos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> uno de los carbociclos o heterociclos antes mencionados,

20 R<sup>11</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

25 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o ciclobutilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino,

30 en donde el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo, y L<sup>2</sup> representa un enlace o metileno,

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo,

en donde aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

35 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, monofluorometilo, metoxi, etinilo o ciclopropilo,

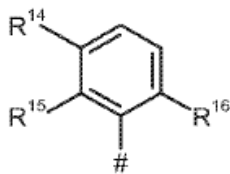
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

40 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



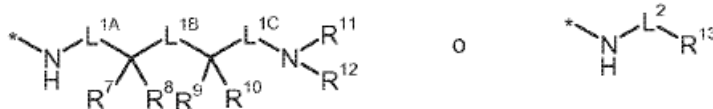
en donde

# representa el sitio de unión a A, y

45 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, metoxi, ciclopropilo o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, etenilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y cloro,

en donde etoxi puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo, o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un anillo de oxetanol, con la condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no representen ambos al mismo tiempo fenilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, y

L<sup>2</sup> representa un enlace,

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo,

en donde aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, monofluorometilo, metoxi, etenilo o metilo,

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Especialmente se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

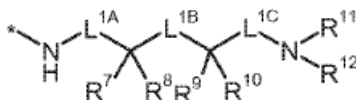
A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa fenilo,

en donde fenilo está sustituido con 2 a 3 flúor,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

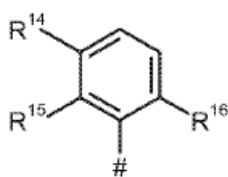
R<sup>7</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>10</sup> representa metilo o etilo,  
 R<sup>11</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>12</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

5

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

Especialmente se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

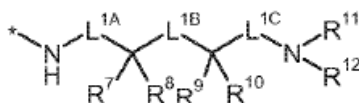
A representa CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



15

en donde  
 # representa el sitio de unión a A, y R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,  
 con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,  
 R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



20

en donde  
 \* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,  
 L<sup>1B</sup> representa un enlace,  
 L<sup>1C</sup> representa un enlace,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>10</sup> representa metilo o etilo,

25

30

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>12</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

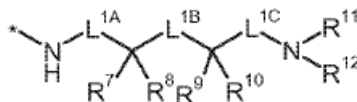
35 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Especialmente se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> representa fenilo,  
 en donde fenilo está sustituido con 2 a 3 flúor,

40

R<sup>2</sup> representa metilo,  
 R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

L<sup>1C</sup> representa un enlace,

5 R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

10 R<sup>10</sup> representa metilo o etilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo,

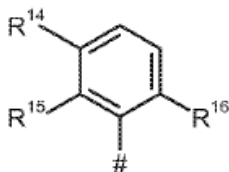
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Especialmente se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula

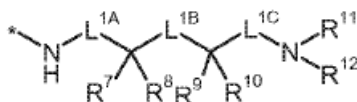


20 en donde

# representa el sitio de unión a A, y R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno o flúor, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sean distintos de hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa metilo,

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



25

en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace,

30 L<sup>1C</sup> representa un enlace,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

35 R<sup>10</sup> representa metilo o etilo,

R<sup>11</sup> representa hidrógeno,

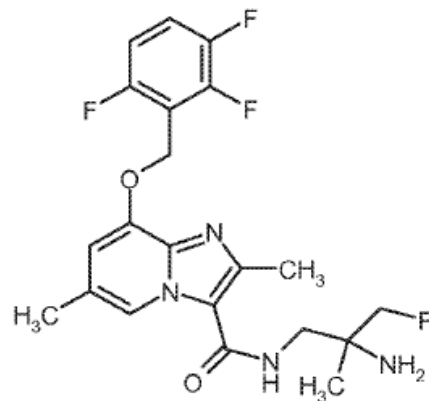
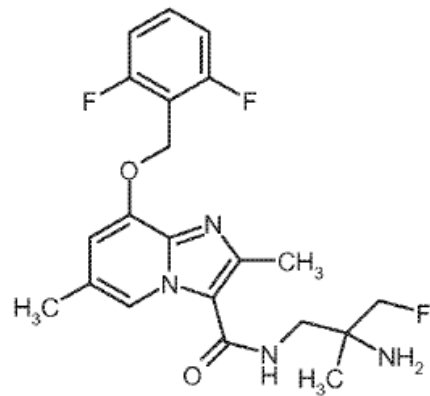
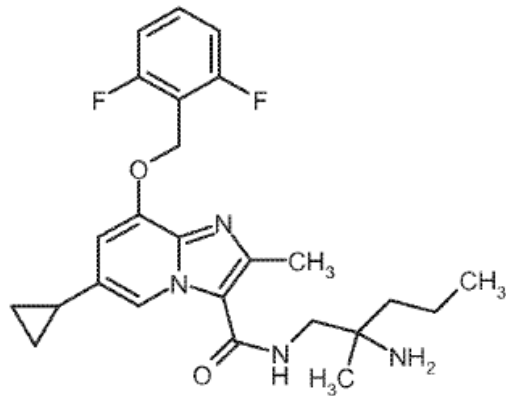
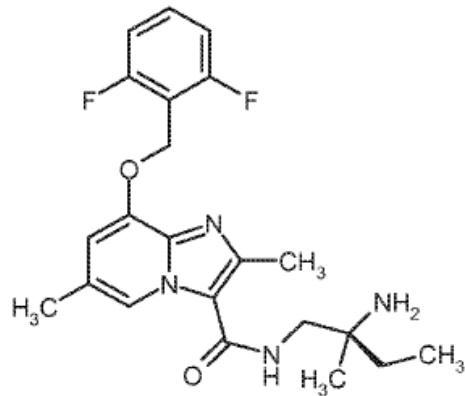
R<sup>12</sup> representa hidrógeno,

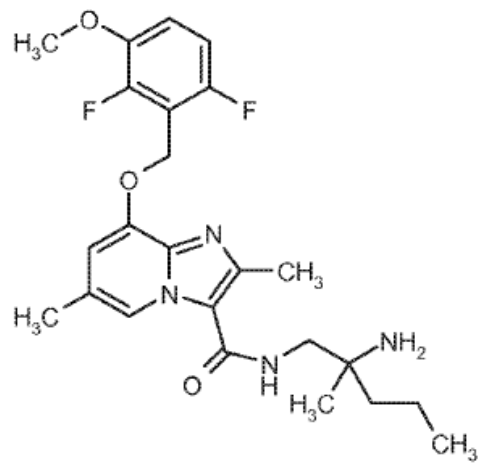
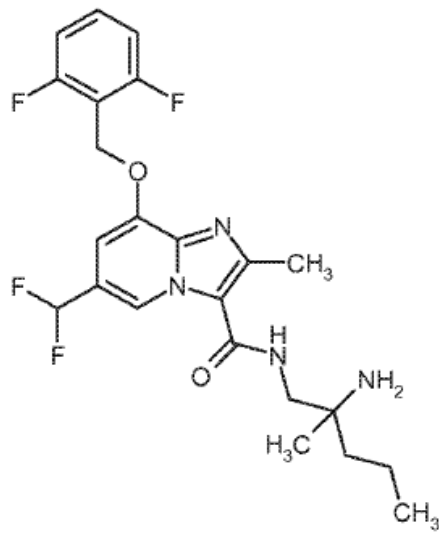
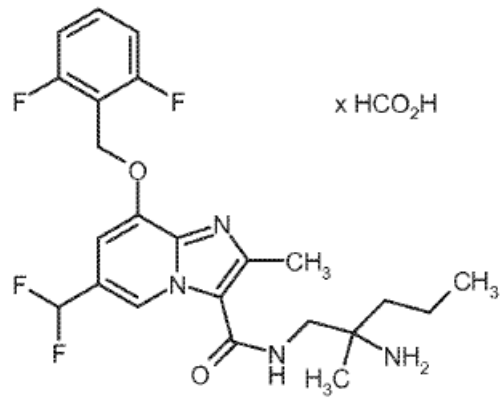
R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo,

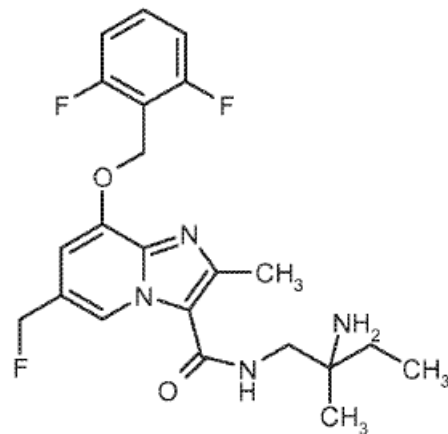
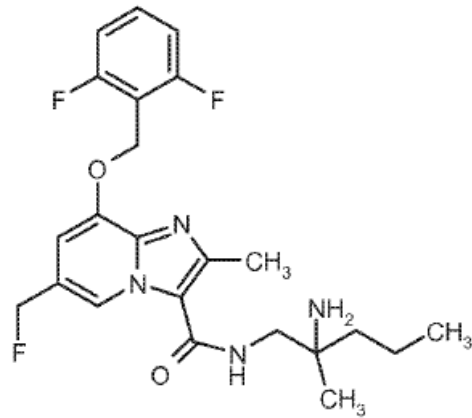
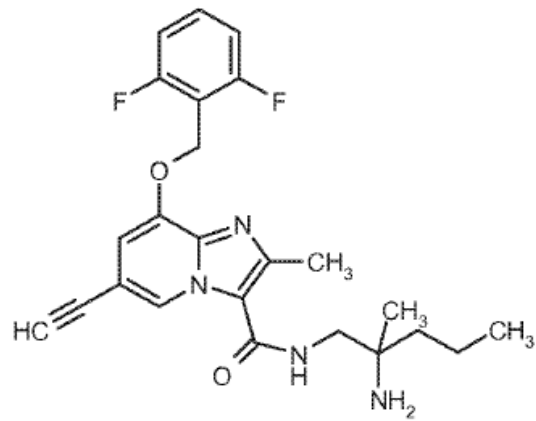
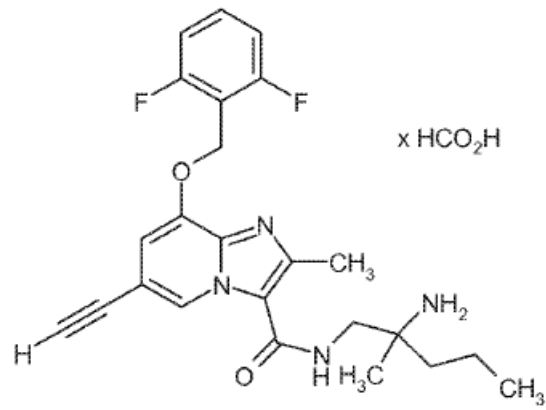
40 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

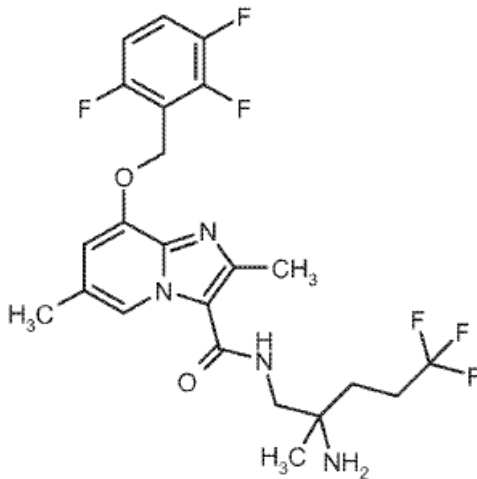
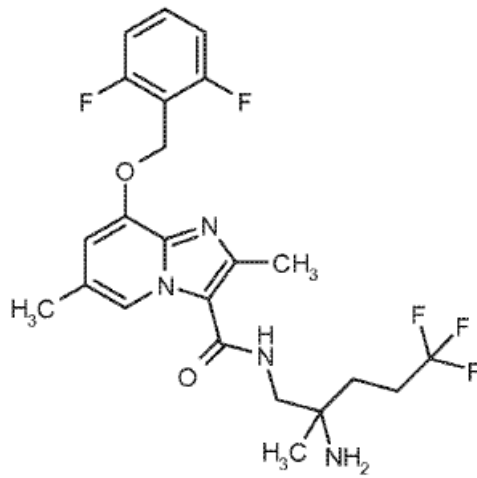
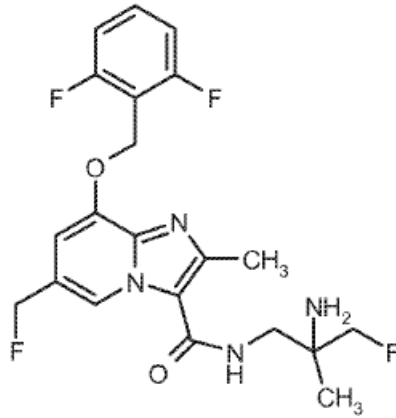
así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales. Especialmente se prefieren también los siguientes compuestos





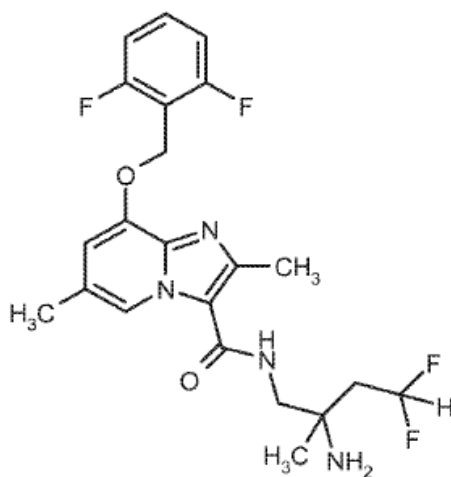
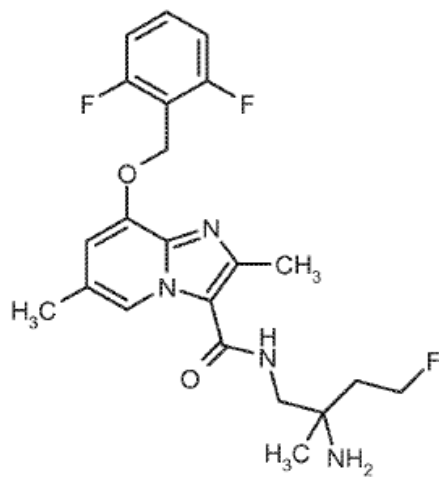
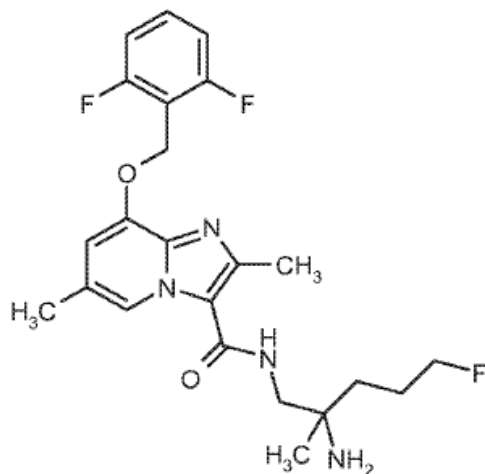






así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

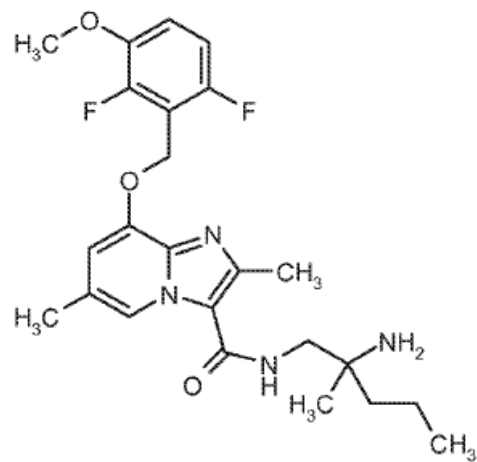
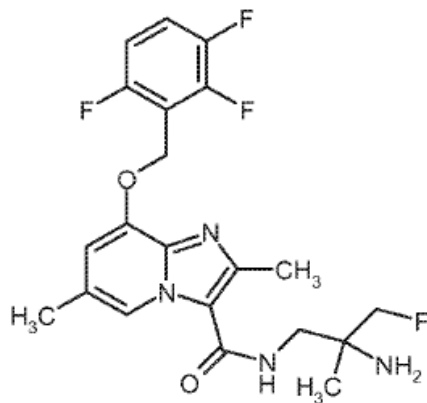
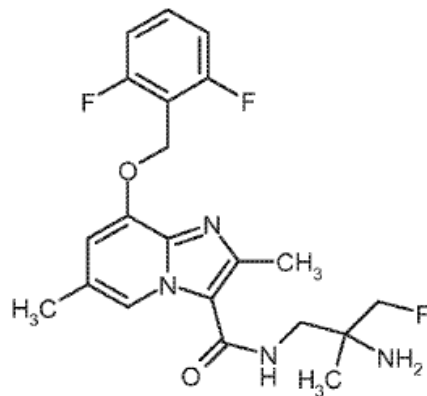
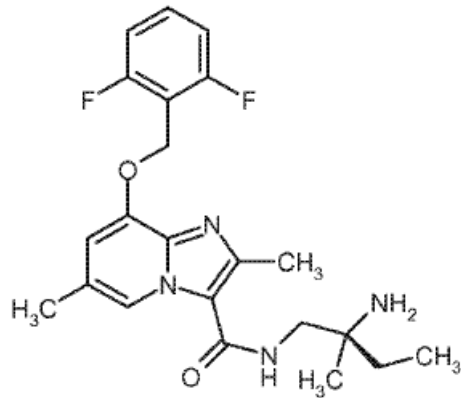
5 Especialmente se prefieren también los siguientes compuestos,

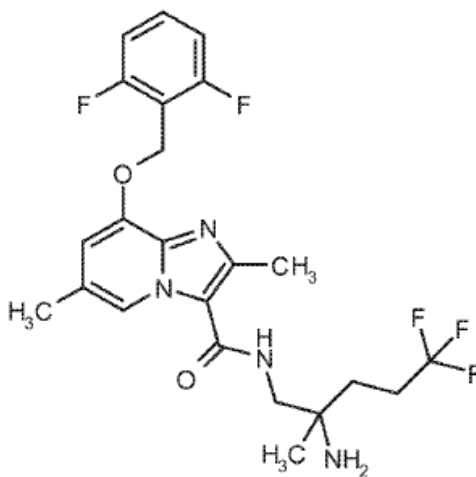
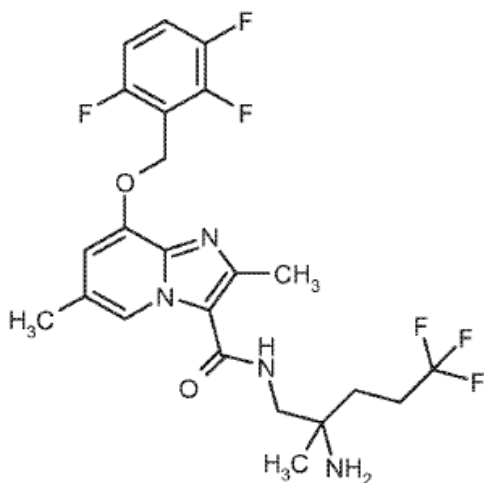


así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

- 5 Los tres compuestos mencionados en último lugar pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de síntesis conocidos por el experto en la técnica (véanse los esquemas 6-17 expuestos más adelante).

Especialmente se prefieren también los siguientes compuestos

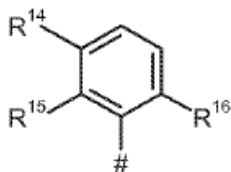




así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

5 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo de la fórmula



en donde

# representa el sitio de unión a A, y

10 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que al menos dos de los restos R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</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.

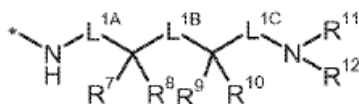
Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>2</sup> representa metilo,

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

15 Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

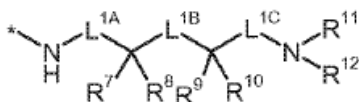
L<sup>1A</sup> representa un enlace,

L<sup>1B</sup> representa un enlace o metileno,

L<sup>1C</sup> representa un enlace o metileno, en donde metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

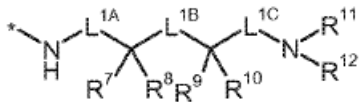
\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



en donde

\* representa el sitio de unión al grupo carbonilo, y

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), monofluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,  
 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo  
 flúor, cloro, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 y  
 5 en donde fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)  
 o trifluorometoxi,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,  
 10 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 flúor,  
 y  
 en donde fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo ciclopropilo, o metoxi,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

15 R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),  
 difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de  
 5 o 6 miembros,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

20 R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),  
 difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>5</sup> representa monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, morfolino,  
 25 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y fenoxi,  
 30 en donde fenoxi puede estar sustituido con 1 a 3 flúor,  
 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo  
 ciano, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH(CO)CH<sub>3</sub> y alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 y  
 40 en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub> o etenilo,  
 en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

45 R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 y  
 en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, -NH(CO)CH<sub>3</sub> o etenilo,  
 en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

5 R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

10 R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o fenilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, heteroarilo de 5 miembros y benciloxi,

en donde benciloxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

en donde heteroarilo de 5 miembros está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros,

en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido a su vez con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 en donde fenilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en donde alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

20 Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>9</sup> representa etilo, propilo, ciano o fenilo,  
 en donde etilo y propilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y benciloxi,

en donde benciloxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,

25 en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

30 R<sup>9</sup> representa etilo, ciano o fenilo,  
 en donde etilo está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 en donde fenilo está sustituido con ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

en donde etoxi está sustituido con hidroxilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo o bencilo,  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y

en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente



entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 7 miembros está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>11</sup> representa metilo y etilo, en donde metilo y etilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxi,

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o bencilo, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi,

y en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno y trifluorometilo,

o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde el aza-heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 9 miembros está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

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

Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de la fórmula (I), en la que

R<sup>13</sup> representa aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros, unido a través de un átomo de carbono de anillo, en donde aza-heterociclilo de 5 a 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y bencilo,

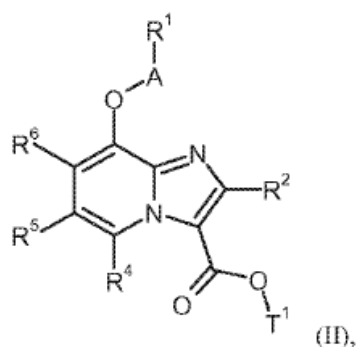
así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

Las definiciones de restos indicadas en las combinaciones respectivas o indicadas en detalle en combinaciones preferidas de restos se sustituyen independientemente de las combinaciones de restos indicadas respectivas aleatoriamente también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados.

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

[A] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

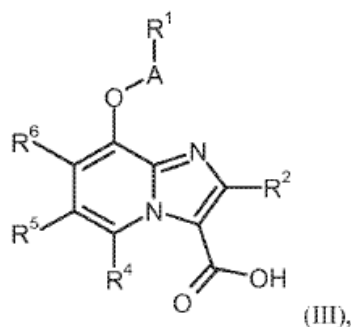


en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y

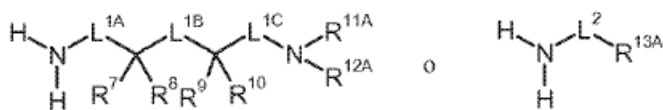
T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

en un disolvente inerte en presencia de una base o de un ácido adecuados para dar un ácido carboxílico de la fórmula (III)

5



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 indicados anteriormente, y este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de la fórmula (IV-A) o (IV-B)



(IV-A)

(IV-B),

10

en las que L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente

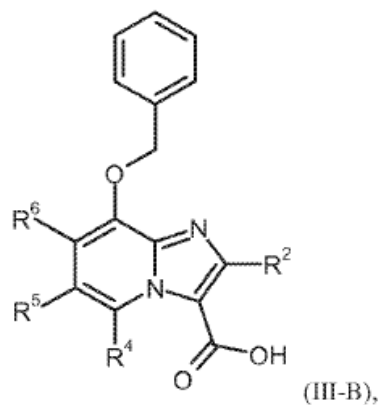
y

R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> tienen los significados indicados anteriormente para R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> o representan un grupo protector de amino, tal como por ejemplo terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilo,

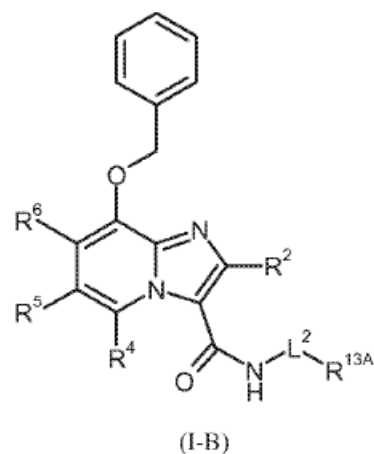
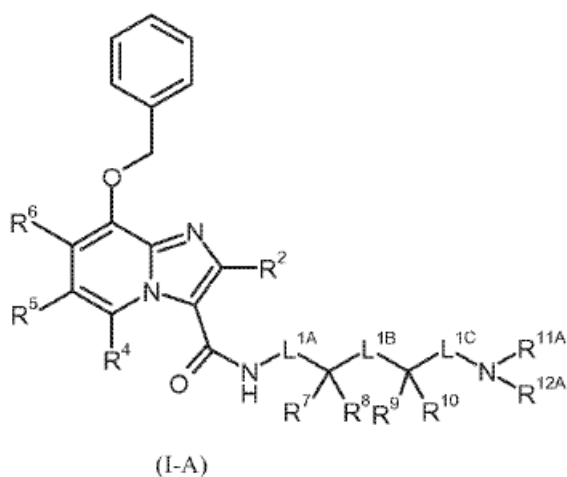
15

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III-B)

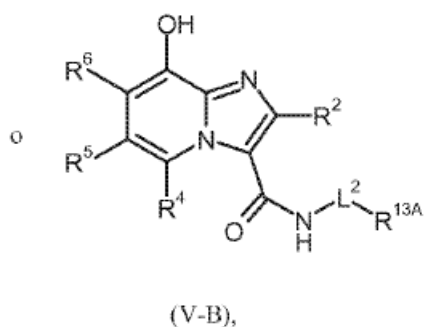
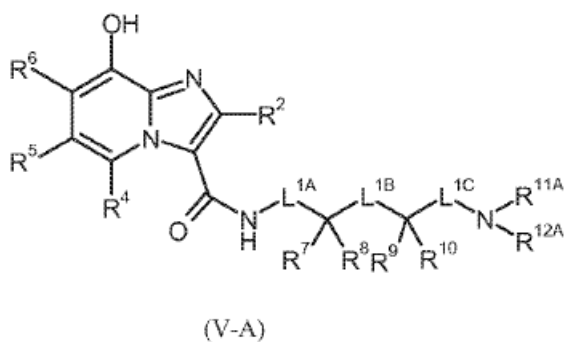


en la que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de la fórmula (IV) para dar un compuesto de la fórmula (I-A) y (I-B),



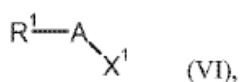
5

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, se escinde de este a continuación el grupo bencilo de acuerdo con métodos conocidos por el experto y se hace reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (V-A) o (V-B)



10

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI)



15 en la que A y R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente y

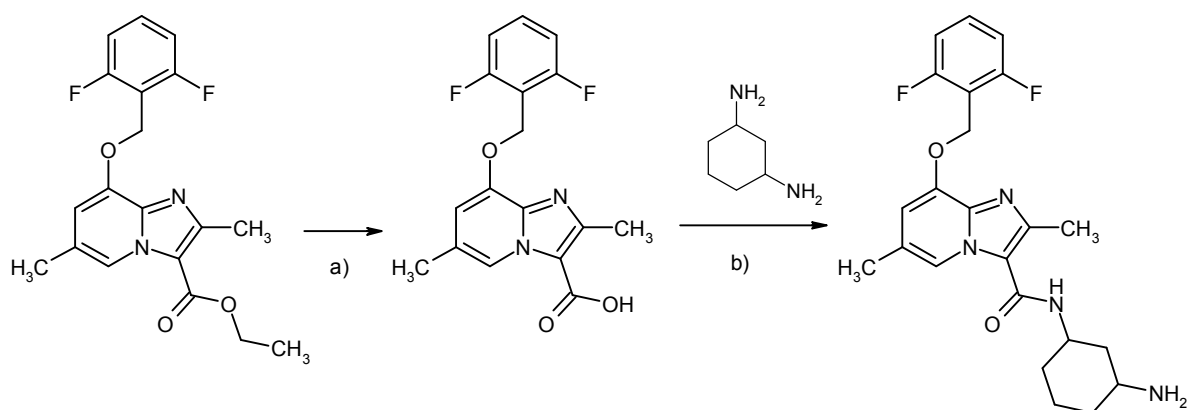
X<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, en particular cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

a continuación se escinden los grupos protectores opcionalmente presentes, y se convierten los compuestos resultantes de la fórmula (I) opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 Los compuestos de las fórmulas (I-A) y (I-B) forman una cantidad parcial de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los procedimientos de preparación descritos se pueden clarificar a modo de ejemplo por medio de los siguientes esquemas de síntesis (esquemas 1 y 2):

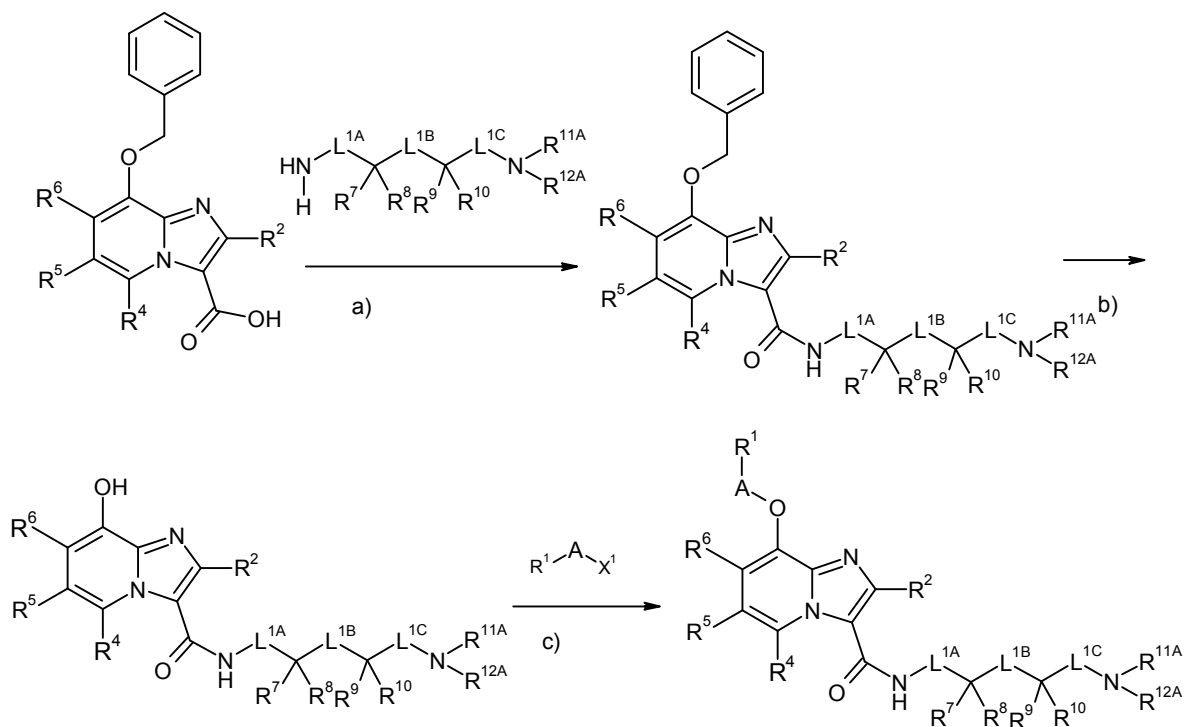
Esquema 1:



10

[a): hidróxido de litio, THF/metanol/ H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente; b): HATU, *N,N*-diisopropiletilamina, DMF, TA].

Esquema 2:



[a): TBTU, *N*-metilmorfolina, DMF; b): H<sub>2</sub>, Pd/C, acetato de etilo; c): Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF].

- 15 Los compuestos de las fórmulas (IV-A), (IV-B) y (VI) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen a partir de la bibliografía o se pueden preparar análogamente a los procedimientos conocidos a partir de la bibliografía.

Las bases libres de (IV-A) se puede liberar de los compuestos (IV-A) provistos opcionalmente de un grupo protector

amino, por ejemplo, usando ácidos como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en disolventes adecuados tales como éter dietílico, diclorometano, 1,4-dioxano, agua, metanol, etanol y sus mezclas.

Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (III) + (IV) → (I) y (III-B) + (IV) → (I-B) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Como agentes de condensación adecuados para la formación de amida en las etapas de procedimiento (III) + (IV) → (I) y (III-B) + (IV) → (I-B) son adecuados, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietilimida, *N,N'*-dipropilimida, *N,N'*-diisopropilimida, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o isobutilcloroforniato, anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P), 1-cloro-*N,N,2*-trimetilprop-1-en-1-amina, cianofosfonato de dietilo, 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-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), opcionalmente en combinación con otros excipientes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) y como bases de carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio o bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, o bases orgánicas tales como trialkilamina, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Se prefiere usar TBTU en combinación con *N*-metilmorfolina, HATU en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina o 1-cloro-*N,N,2*-trimetilprop-1-en-1-amina.

Las condensaciones (III) + (IV) → (I) y (III-B) + (IV) → (I-B) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +100 °C, con preferencia a 0 °C a +60 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, se trabaja a presión normal.

De modo alternativo, los ácidos carboxílicos de la fórmula (III) también se pueden convertir inicialmente en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico y luego este se hace reaccionar directamente o en una reacción separada con una amina de la fórmula (IV) para dar los compuestos según la invención. La formación de cloruros de ácido carboxílico a partir de ácidos carboxílicos se realiza según procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo o cloruro de oxalilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, en presencia de piridina, así como opcionalmente con adición de dimetilformamida, opcionalmente en un disolvente inerte adecuado.

La hidrólisis del grupo éster T<sup>1</sup> de los compuestos de la fórmula (II) se lleva a cabo según procedimientos usuales, tratando los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, en donde en el último caso se convierten las sales producidas inicialmente por tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster *terc*-butílico, la escisión del éster se produce preferentemente con ácidos. En el caso del éster bencílico, la escisión del éster se produce hidrogenolíticamente con paladio sobre carbono activo o níquel de Raney. Disolventes inertes adecuados para esta reacción son agua o los disolventes orgánicos usuales para una escisión de ésteres. Estos incluyen preferentemente alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, o éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básico, se prefiere usar mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol.

Bases para la hidrólisis de éster son las bases inorgánicas usuales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se prefieren en especial hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

Son ácidos adecuados para la escisión de ésteres 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, si es adecuado con adición de agua. Se prefieren ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres *terc*-butílicos y ácido clorhídrico en el caso de los ésteres metílicos.

La escisión de ésteres se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +100 °C, con preferencia, de

+0 °C a +50 °C.

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

5 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Asimismo es posible usar mezclas de los  
10 disolventes mencionados. Con preferencia, se usa dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

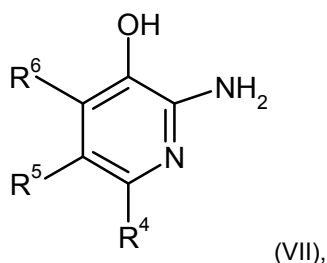
Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son las bases inorgánicas u orgánicas usuales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, si es adecuado con adición de un yoduro de metal  
15 alcalino como, por ejemplo, yoduro de sodio o yoduro de potasio, alcóxidos alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de 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]-  
20 octano (DABCO®). Se usa preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio o metóxido de sodio.

La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +120 °C, con preferencia, de +20 °C a +80 °C, si es adecuado en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar).

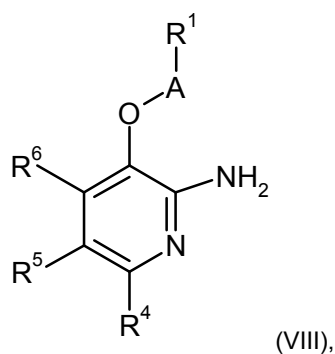
25 Como grupo protector amino se prefiere para uso *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxycarbonilo (Z). Como grupo protector para una función hidroxilo o carboxilo se usa preferentemente *tert*-butilo o bencilo. La eliminación de estos grupos protectores se lleva a cabo según procedimientos usuales, preferentemente por reacción con un ácido fuerte como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como dioxano, éter dietílico, diclorometano o ácido acético; si es adecuado, la escisión también se puede producir sin un disolvente  
30 inerte adicional. En el caso de bencilo y benciloxycarbonilo como grupo protector, estos también se pueden eliminar por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de paladio. Si es adecuado, la escisión de los grupos protectores mencionados se puede realizar opcionalmente de forma simultánea en una reacción en un solo recipiente o en etapas de reacción separadas.

35 En este caso, la escisión del grupo bencilo en la etapa de reacción (I-B) → (V) se realiza según procedimientos usuales conocidos de la química de los grupos protectores, preferentemente por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono activo en un disolvente inerte, por ejemplo etanol o acetato de etilo [véase también, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999].

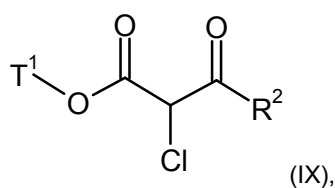
40 Los compuestos de la fórmula (II) se conocen a partir de la bibliografía o se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tiene el significado indicado con anterioridad, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI) para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



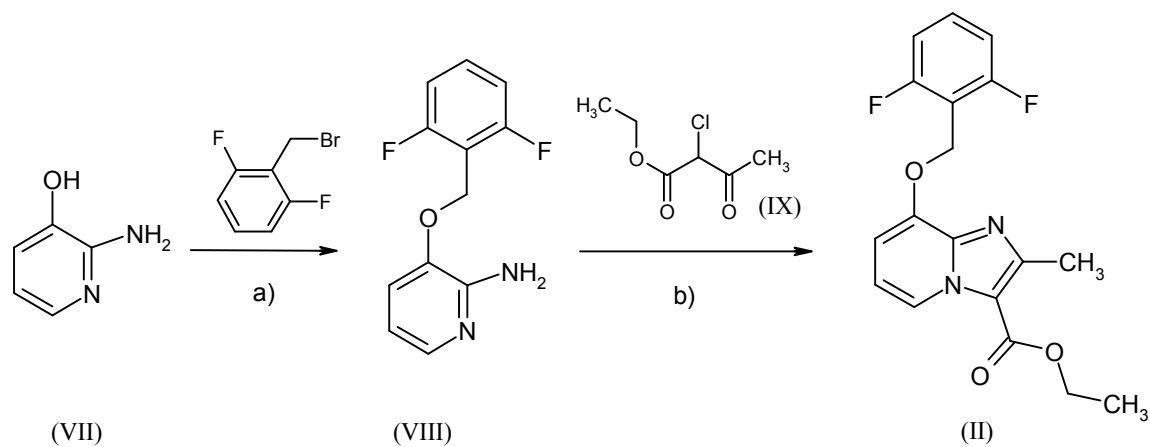
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (IX)



5 en donde R<sup>2</sup> y T<sup>1</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente.

El procedimiento descrito se ilustra a modo de ejemplo por medio del siguiente esquema (Esquema 3):

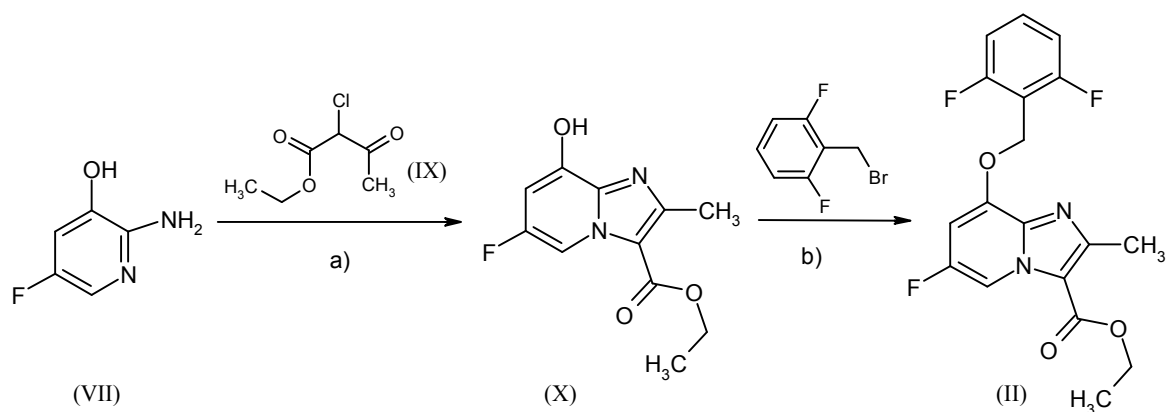
Esquema 3:



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

10 La secuencia de síntesis mostrada se puede modificar haciendo funcionar las correspondientes etapas de reacción respectivas en un orden modificado. Un ejemplo de una secuencia tal de síntesis modificada de este tipo se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4:



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

Los disolventes inertes para el cierre del anillo para formar la estructura básica de la imidazo[1,2-a]piridina (VIII) + (IX) → (II) o bien (VII) + (IX) → (X) son los disolventes orgánicos usuales. Estos incluyen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol o terc-butanol, o éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Con preferencia se usa etanol.

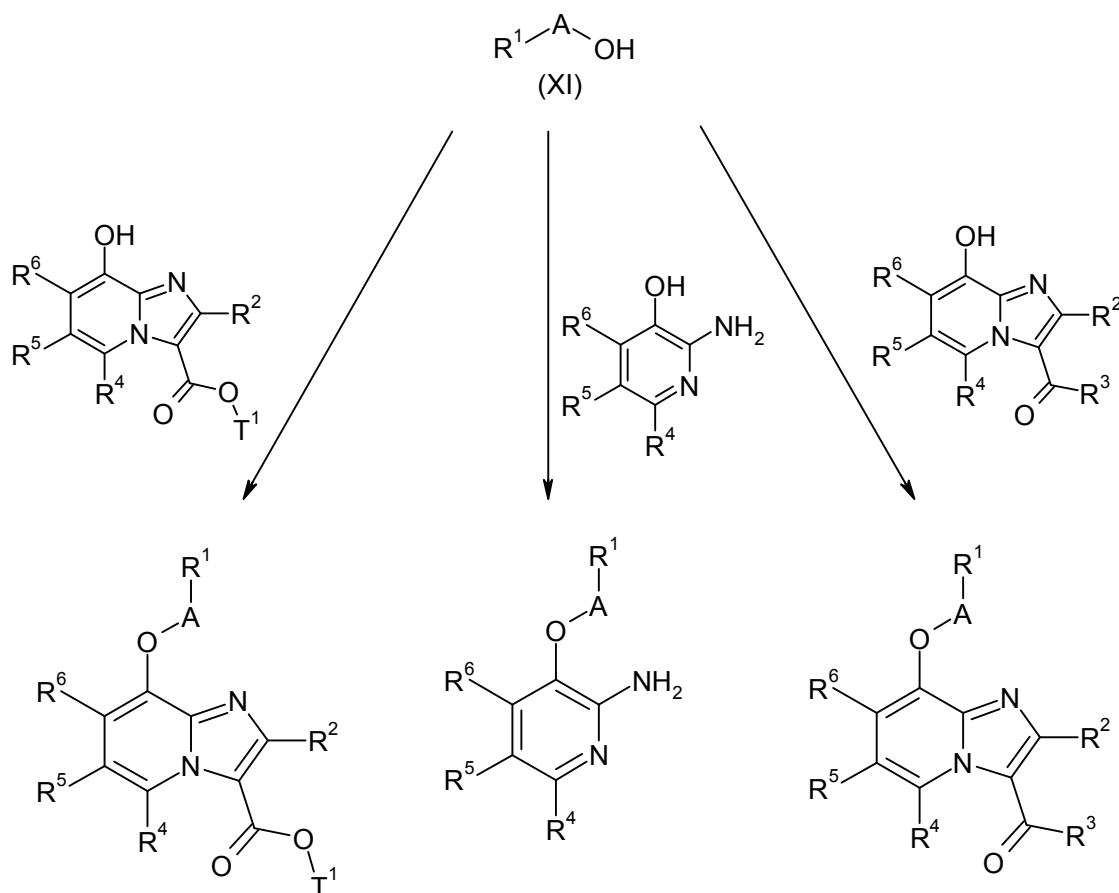
El cierre del anillo se realiza en general en un intervalo de temperaturas de +50 °C a +150 °C, con preferencia de +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas.

El cierre del anillo (VIII) + (IX) → (II) o bien (VII) + (IX) → (X) se realiza opcionalmente en presencia de agentes de deshidratación, por ejemplo, en presencia de tamiz molecular (4Å de tamaño de poro) o usando un separador de agua. La reacción (VIII) + (IX) → (II) o bien (VII) + (IX) → (X) se lleva a cabo usando un exceso del reactivo de la fórmula (IX), por ejemplo usando 1 a 20 equivalentes del reactivo (IX), si es adecuado con adición de bases (tales como bicarbonato de sodio), en donde la adición de este reactivo se puede realizar una vez o en varias porciones.

De modo alternativo, además de las introducciones de R<sup>1</sup> mostradas en los Esquemas 1 a 4 por reacción de los compuestos (V), (VII) o (X) con compuestos de la fórmula (VI), también es posible –como se muestra en el Esquema 5– hacer reaccionar estos compuestos intermedios con alcoholes de la fórmula (XI) en las condiciones de la reacción de Mitsunobu.

Esquema 5:





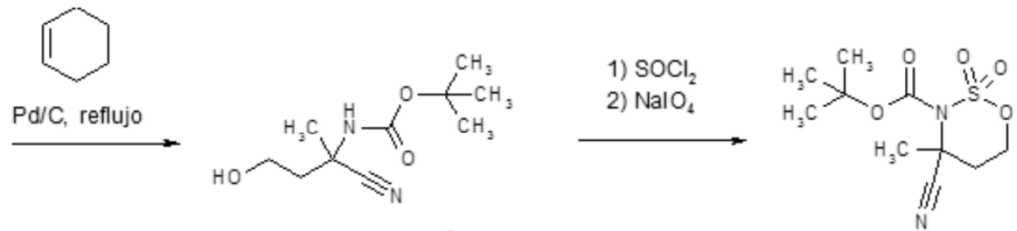
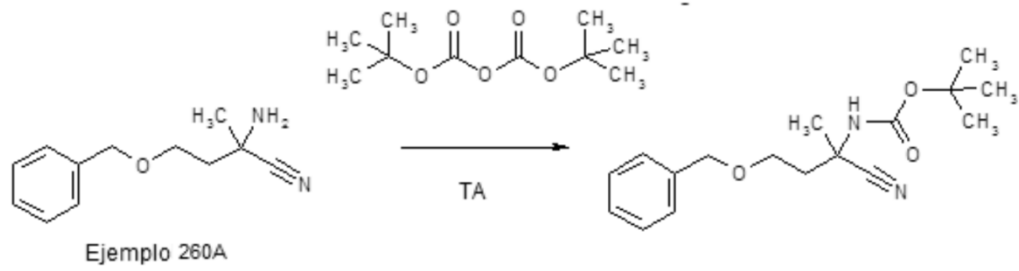
Las condiciones de reacción típicas para tales condensaciones de Mitsunobu de fenoles con alcoholes se hallan en la bibliografía especializada, por ejemplo, Hughes, D.L. *Org. React.* 1992, 42, 335; Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2763. Típicamente, se hace reaccionar con un reactivo de activación, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), así como un reactivo de fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina o tributilfosfina, en un disolvente inerte, por ejemplo, THF, diclorometano, tolueno o DMF, a una temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado.

5

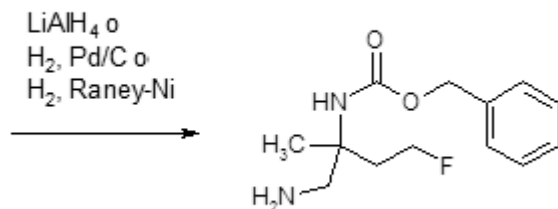
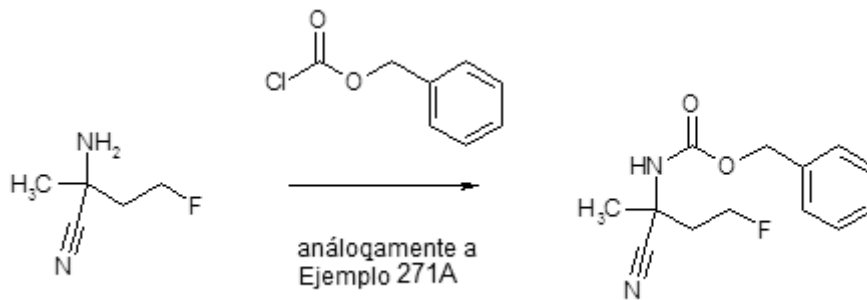
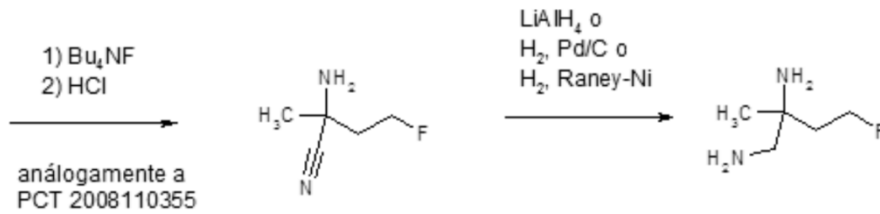
Otros ejemplos de realización se pueden preparar según los procedimientos de síntesis conocidos por el experto en la técnica tal como se ilustra a modo de ejemplo en los siguientes esquemas 6-17:

10 Preparación de las aminas:

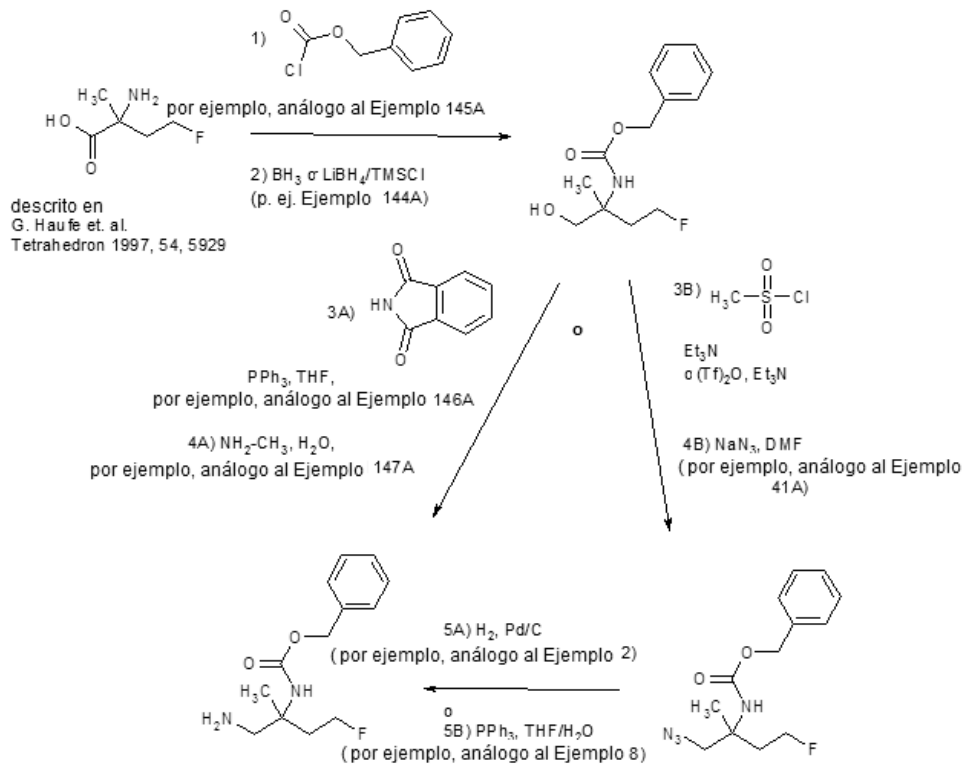
Esquema 6:



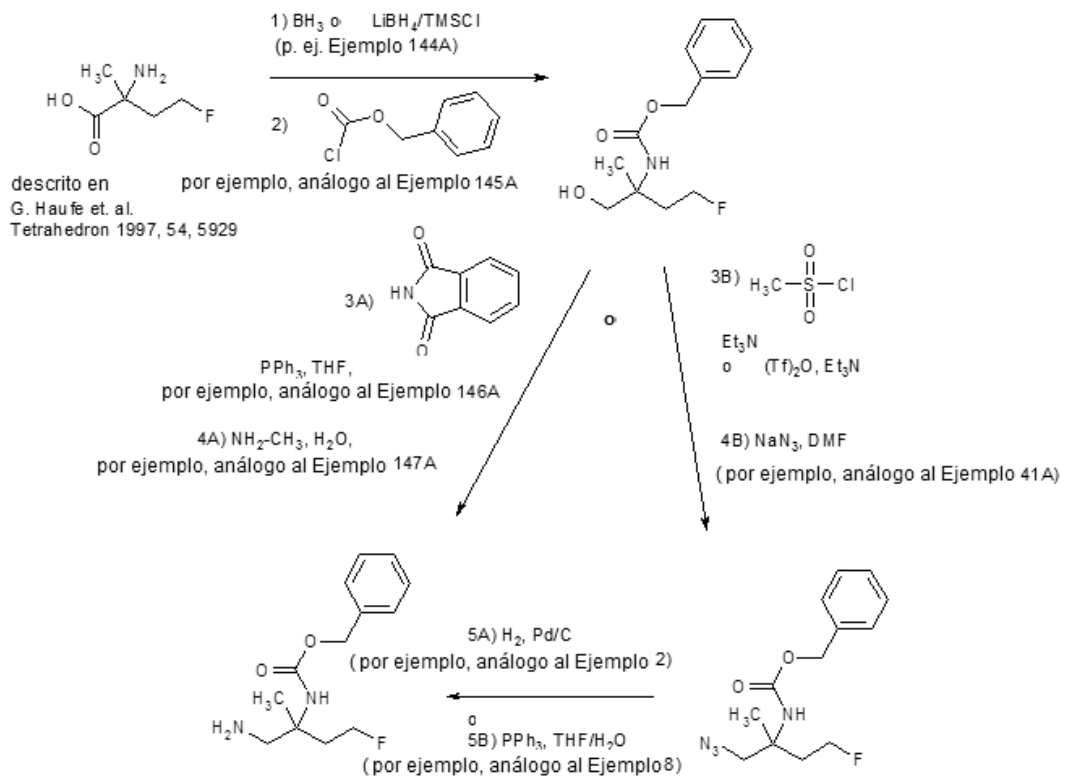
análogamente a  
 T. A. Moss et al. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 2010, 49, 56  
 y F. Galaud et al., *Heterocycles* 2008, Vol. 76, No. 2, 112



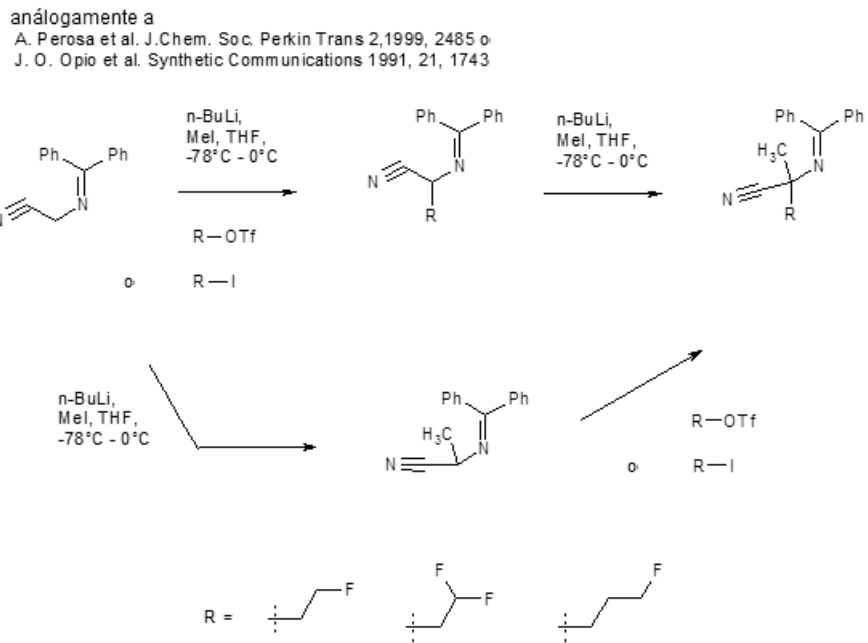
Esquema 7:



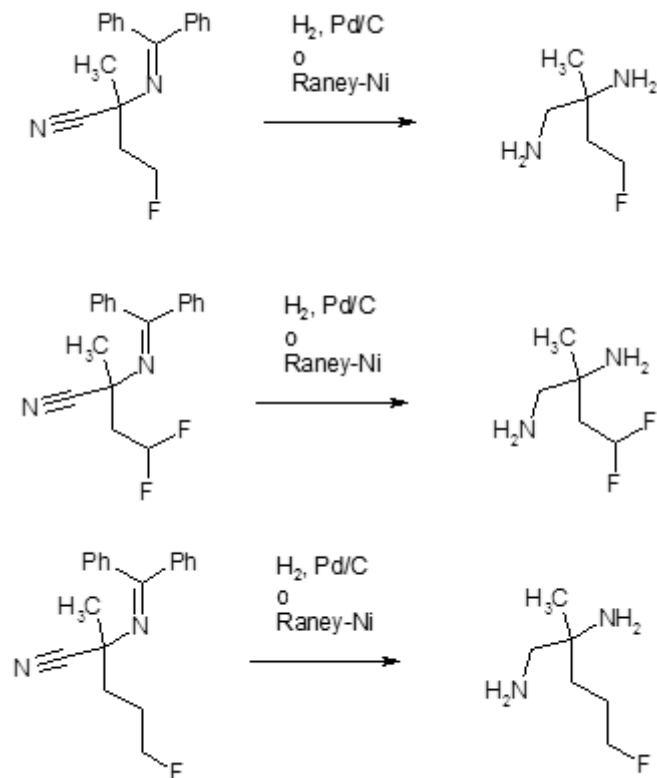
Esquema 8:



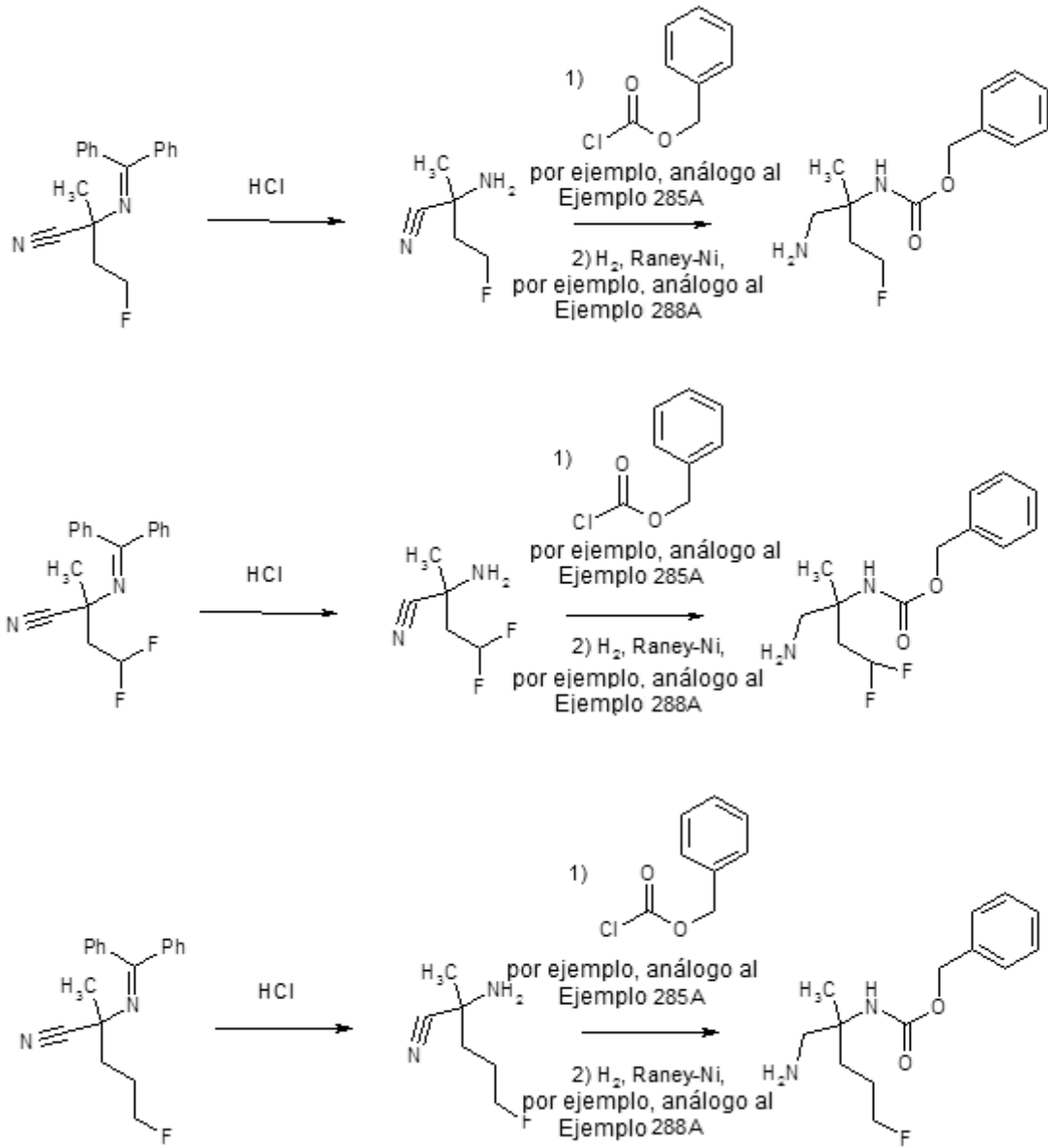
Esquema 9:



Esquema 10:



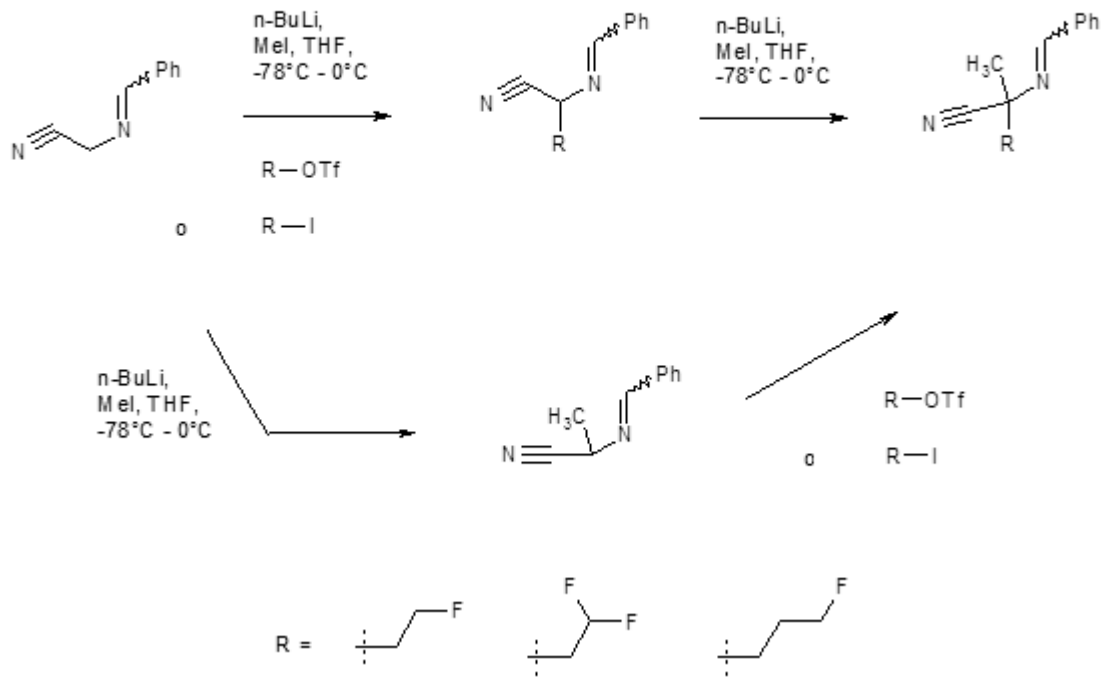
Esquema 11:



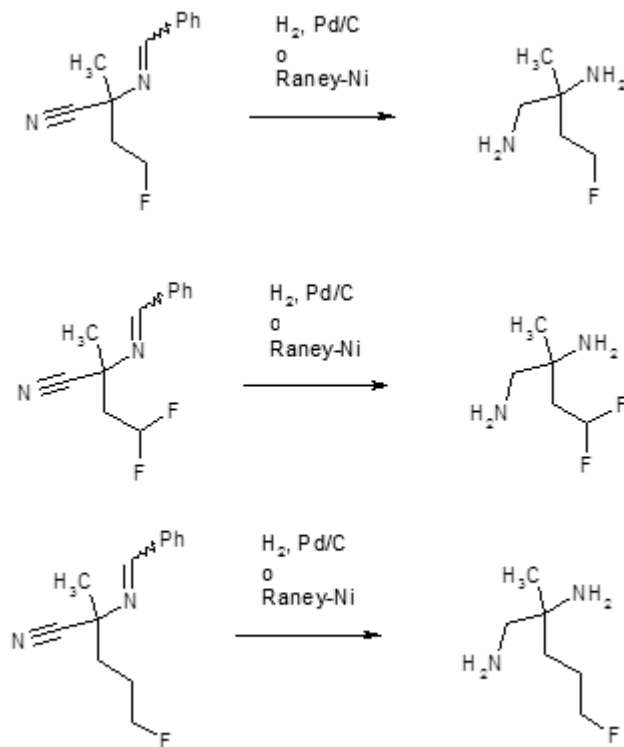
Esquema 12:

análogo a

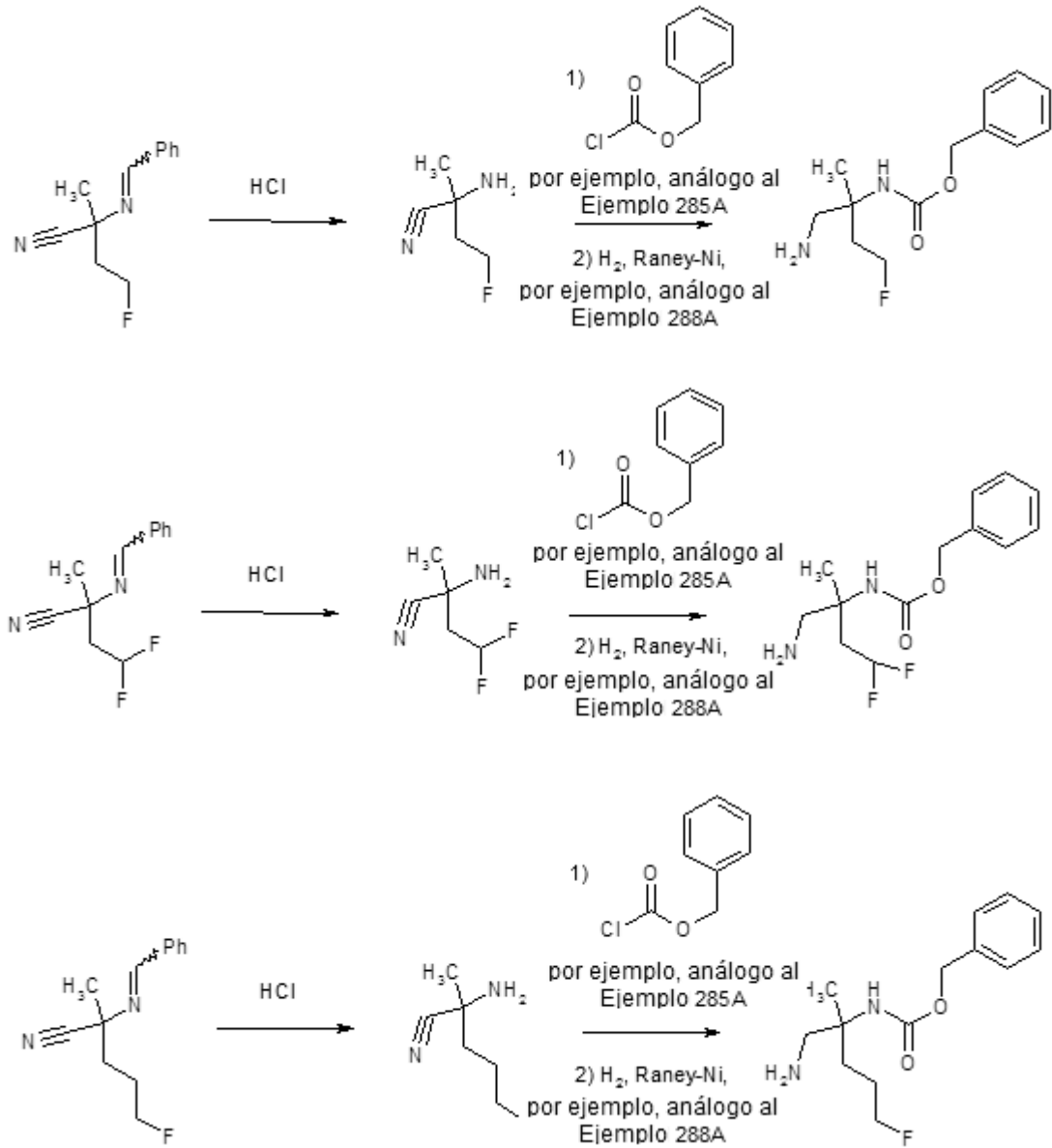
A. Perosa et al. J.Chem. Soc. Perkin Trans 2,1999, 2485 o  
 J. O. Opio et al. Synthetic Communications 1991, 21, 1743 o  
 O. Tsuge et al. Bulletin of the Chemical Society 1987, 60, 3347



Esquema 13

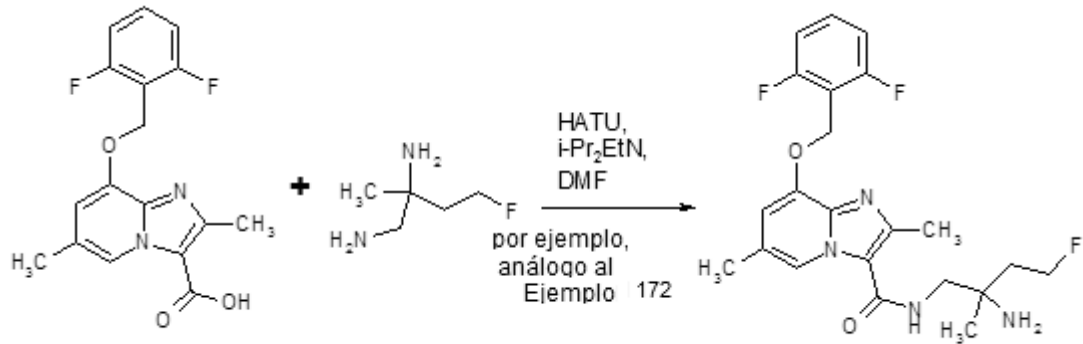


Esquema 14:

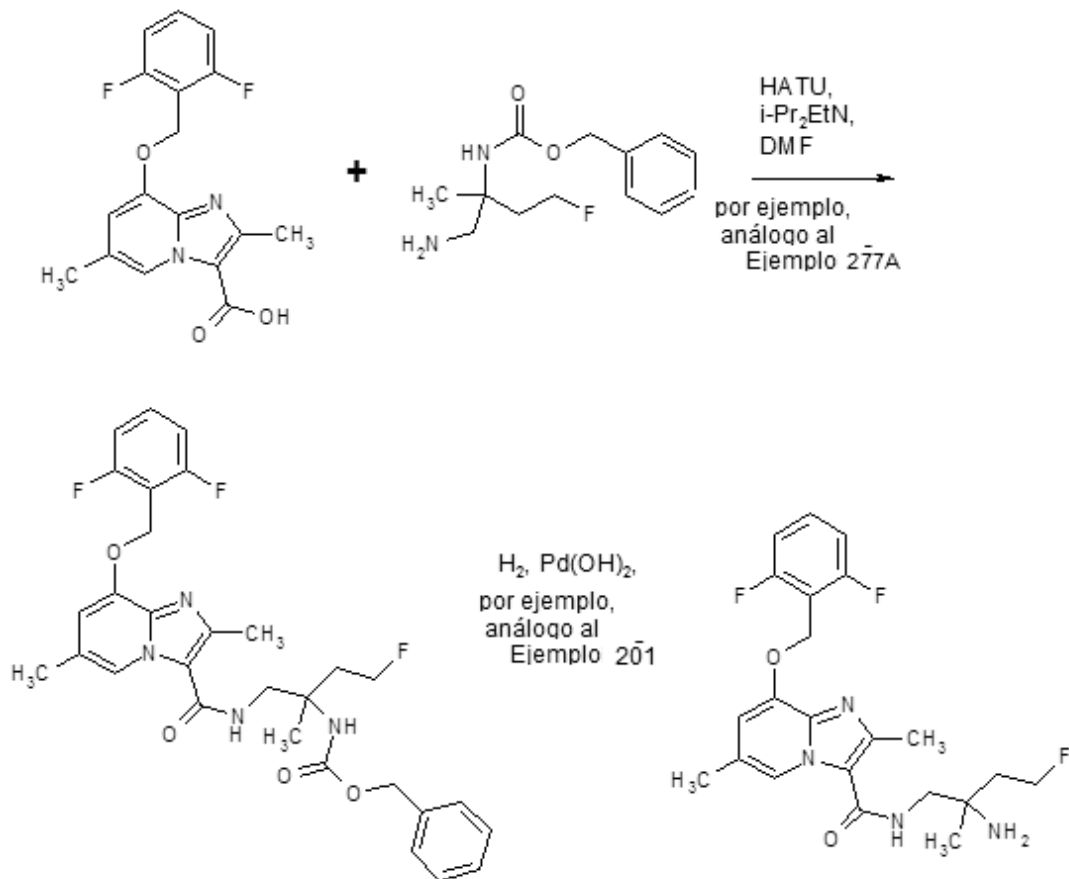


Preparación de los ejemplos de realización:

Esquema 15:

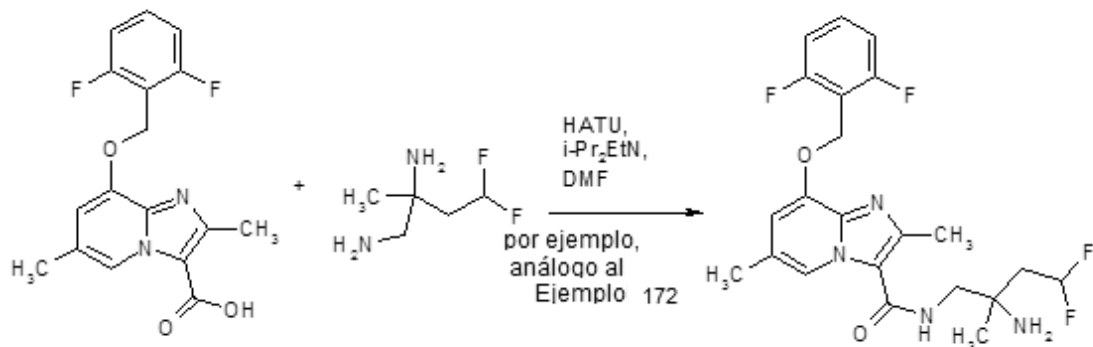


o:

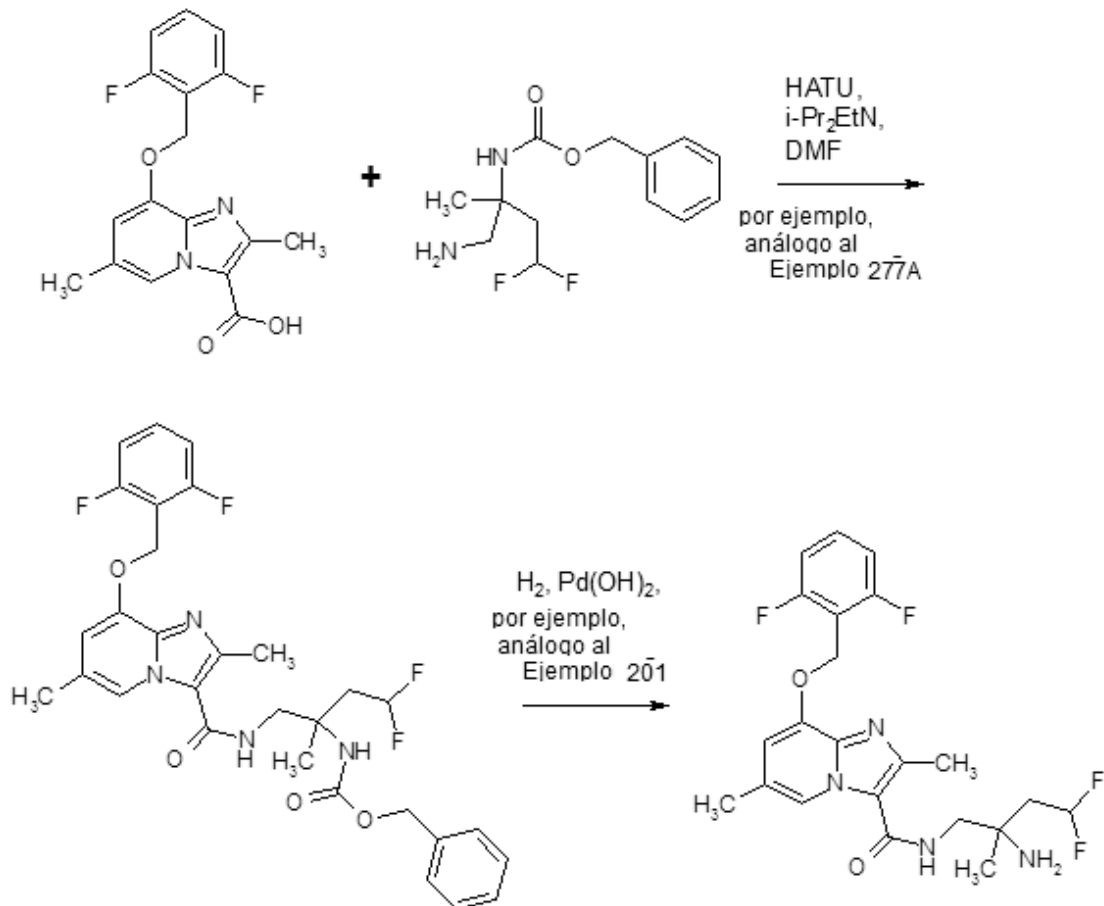




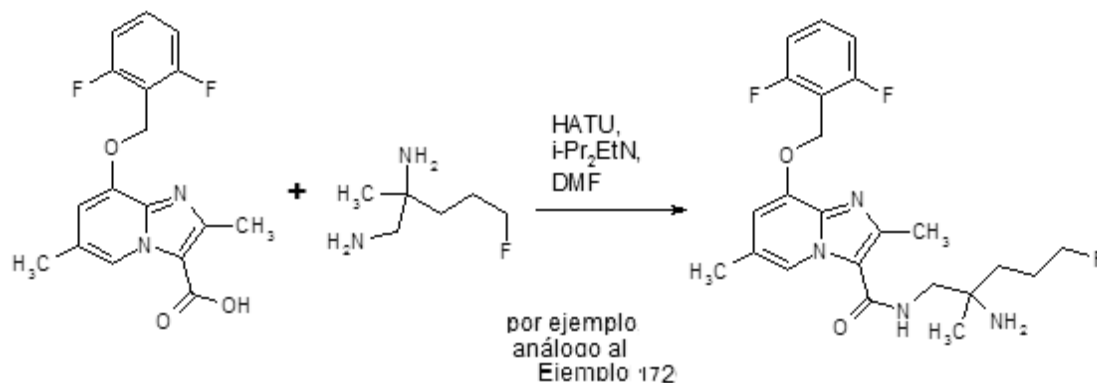
Esquema 16:



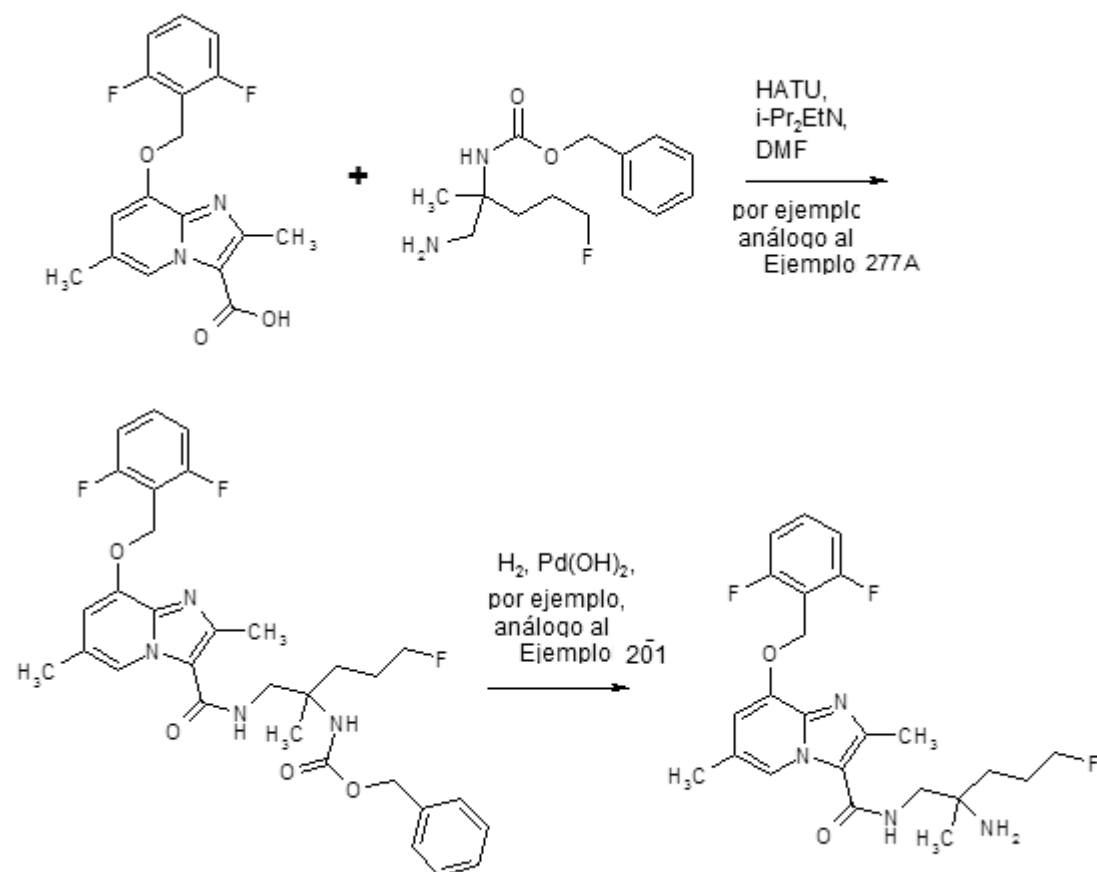
o:



Esquema 17:



o:



- 5 Otros compuestos según la invención se pueden preparar opcionalmente también convirtiendo grupos funcionales de los distintos sustituyentes, en especial los enumerados en R<sup>3</sup>, empezando por los compuestos de la fórmula (I) obtenidos a partir de los procedimientos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo según procedimientos usuales conocidos por el experto en la técnica y comprenden, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.
- 10

Los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas útiles y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de afecciones en humanos y animales. Los compuestos según la invención abren otra alternativa de tratamiento, representando así un enriquecimiento de la farmacia.

Los compuestos según la invención producen una relajación vascular y una inhibición de la agregación trombocítica y llevan a una reducción de la tensión arterial, así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estas acciones se deben a una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento intracelular de cGMP. Además, los compuestos según la invención refuerzan la acción de sustancias que aumentan el nivel de cGMP como, por ejemplo, EDRF (factor de relajación derivado de endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

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

Los compuestos según la invención se pueden usar por ello en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, presión arterial alta (hipertensión), hipertensión resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, afección cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo de aurículas y ventrículos, así como trastornos de la conducción como, por ejemplo, bloqueos atrioventriculares de grado I-III (bloqueo AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia tipo torsade de Pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles de unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia de reentrada del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), enfermedades cardíacas autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía del boxeador (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema originado por insuficiencia cardíaca, trastornos de la circulación periférica, daños de reperusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilidad del músculo cardíaco, disfunción endotelial, para evitar reestenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastia percutánea-transluminal (PTA), angioplastia coronaria transluminal (PTCA), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass, así como daños macro- y macrovasculares (vasculitis), nivel incrementado de fibrinógeno y de LDL de baja densidad y concentraciones incrementadas de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende tanto síntomas agudos como crónicos de insuficiencia cardíaca, como también formas patológicas más específicas o afines 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 con valvulopatía, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos cardíacos combinados, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedades cardíacas de almacenamiento, insuficiencia cardíaca diastólica así como insuficiencia cardíaca sistólica y fases agudas de una insuficiencia cardíaca crónica existente (empeoramiento de insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos según la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de arterosclerosis, trastornos del metabolismo de los lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas y síndrome metabólico.

Además, los compuestos según la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos primarios y secundarios de Raynaud, de trastornos de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome CREST, trastornos eritematosos, icomicosis, enfermedades reumáticas, así como para favorecer la curación de heridas.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), engrosamiento benigno de próstata (BPE), trastorno de evacuación de la vejiga (BOO), síndrome de las vías urinarias inferiores (LUTS, incluyendo síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluyendo vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) e (IC), incontinencia (UI) como, por ejemplo, incontinencia mixta, urgente, por estrés o por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores de la pelvis, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, en especial de 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 tanto los síntomas agudos como crónicos de la insuficiencia renal, como también insuficiencias renales de base o afines tales como hipoperfusión renal, hipotonía

5 intradialfática, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo a trasplante de riñón, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medios de  
 10 contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que se pueden caracterizar diagnósticamente, por ejemplo, por secreción anormal reducida de creatinina y/o agua, concentraciones elevadas anormales en sangre de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, urinosmolaridad o cantidad de orina modificada, mayor microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación  
 15 tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de una insuficiencia renal, por ejemplo, edema de pulmón, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo de huesos y carbohidratos.

20 Además, los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), que comprenden hipertensión pulmonar asociada con enfermedad cardíaca izquierda, con VIH, con anemia de células falciformes, con tromboembolias (CTEPH), con sarcoidosis, con EPOC o fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), daño agudo del pulmón (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar  
 25 inducido por tabaquismo) y fibrosis quística (CF).

Los compuestos descritos en la presente invención también son principios activos para el combate de enfermedades en el sistema nervioso central que se caracterizan por trastornos del sistema de NO/cGMP. En especial, son adecuados para mejorar la percepción, la concentración, la capacidad de aprendizaje o la actuación de memoria  
 30 después de trastornos cognitivos tal como aparecen en especial en situaciones / enfermedades / síndromes como deterioro cognitivo leve, trastornos del aprendizaje y de la memoria asociados con la edad, pérdidas de la memoria asociada con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejía ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo  
 35 síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (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 angustia, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas por el sistema nervioso central y trastornos del sueño y para combatir trastornos patológicos de la alimentación y uso de alimentos, bebidas y  
 40 drogas de adicción.

Además, los compuestos según la invención también son adecuados para la regulación de la irrigación cerebral y son medicamentos activos para el combate de la migraña. También son adecuados para la profilaxis y el combate de las consecuencias de infartos cerebrales (apoplexia cerebri) tales como apoplejía, isquemias cerebrales y  
 45 traumatismos craneoencefálicos. Asimismo los compuestos según la invención se pueden usar para el combate de estados de dolor y tinnitus.

Además, los compuestos según la invención poseen una acción antiinflamatoria y por ello se pueden usar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis (SIRS), fallo orgánico múltiple (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC),  
 50 pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel así como enfermedades inflamatorias de los ojos.

Además, los compuestos según la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades  
 55 fibróticas de los órganos internos tales como, por ejemplo del pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y en especial el hígado y fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en especial los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, endomiocardiofibrosis, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de la diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación hipertrófica de cicatrices (incluyendo después de intervenciones quirúrgicas), naevi, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis).

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el combate de la formación de cicatrices posoperativas, por ejemplo, a consecuencia de operaciones de glaucoma.

Los compuestos según la invención también se pueden usar cosméticamente en piel envejecida y queratinizante.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de hepatitis, neoplasma, osteoporosis, glaucoma y gastroparesia. Se describe además el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas. Se describe además al uso de los compuestos según 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, enfermedades fibróticas y arterosclerosis.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para usar 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 arterosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención 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, enfermedades fibróticas y arterosclerosis. Se describe asimismo un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Se describe asimismo 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 arterosclerosis, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención se pueden usar solos o, en caso de necesidad, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios otros principios activos, en especial para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos combinados adecuados se han de mencionar, a modo de ejemplo y con preferencia:

- nitratos orgánicos y donadores de NO tales como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) tales como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en especial inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, así como diuréticos; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo, a modo de ejemplo y con preferencia, del grupo de los agonistas de los receptores de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, 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, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

Por agentes de acción antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación trombocítica tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

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

- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con antagonistas de GPIIb/IIIa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, tirofiban o abciximab.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, 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.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, cumarina.
- Los agentes para reducir la tensión arterial se entienden preferentemente como compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, así como diuréticos.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con antagonistas de calcio tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con bloqueador del receptor alfa-1 tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, prazosina.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador del receptor beta tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, 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.
- 25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de la angiotensina AII tal como, por ejemplo y con preferencia, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación un inhibidor de ACE tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación un antagonista de endotelina tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, espironolactona o eplerenona.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético del asa tal como, por ejemplo, furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos que ahorran potasio tales como, por ejemplo, amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona y diuréticos de tiazida tales como, por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.
- 45 Por agentes que modifican el metabolismo de las grasas se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa, así como de los
- 50 antagonistas de la lipoproteína (a).
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP tal como, a modo de ejemplo y con preferencia dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna CETP (CETi-1).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista del receptor de tiroides tal como, a modo de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

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

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

10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

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

20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, GW 501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con inhibidores de la absorción del colesterol tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.

25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a) tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, usualmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados así como su uso para los fines antes mencionados.

40 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin se pueden aplicar apropiadamente como, por ejemplo, por administración oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de aplicación, los compuestos según la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

45 Para la administración oral son adecuadas formas de dosificación que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, para liberación rápida y/o modificada de los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta tal como, por ejemplo comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo con revestimientos entéricos o con revestimientos de disolución retardada o revestimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, 50 cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular,

subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, las preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para otras vías de administración, son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas inhaladas (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizaciones nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

10 Se prefiere la administración oral o parenteral, en especial la administración oral.

15 Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se puede realizar de modo conocido por mezcla con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

20 En general, se ha mostrado ventajoso administrar, en el caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. Para administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,001 a 2 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal.

25 A pesar de ello, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual respecto al principio activo, el tipo de preparación y el instante o intervalo en el que tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior mencionado. Cuando se administran mayores cantidades, puede ser recomendable distribuirlas en varias dosis individuales durante el día.

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

30 Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre y cuando no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y los datos de concentraciones de las soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

**A. Ejemplos**

**Abreviaturas y acrónimos:**

abs.	absoluto (= seco)
ac.	solución acuosa
a	señal ancha (patrón de acoplamiento de RMN)
δ	desplazamiento en el espectro de RMN (dato en ppm)
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)
DCI	ionización química directa (en EM)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
ent	enantioméricamente puro
eq.	equivalente(s)



(continuación)

ESI	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
h	hora(s)
HATU	(hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	espectroscopía de masa acoplada con cromatografía líquida
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m	multiplete
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
c	cuartete (patrón de acoplamiento de RMN)
quint.	quintete (patrón de acoplamiento de RMN)
rac	racémico
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)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)-fosfina

**Procedimientos de CL/EM y HPLC:**Procedimiento 1 (CL-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  1,2 min 5% de A  $\rightarrow$  2,0 min 5% de A horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

5 Procedimiento 3 (CL-EM):

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

10 Procedimiento 4 (DCI-EM):

Instrumento: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ionización química; gas de reacción NH<sub>3</sub>; temperatura de la fuente: 200 °C; energía de ionización 70eV.

Procedimiento 5 (CL-EM):

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

Procedimiento 6 (CG-EM):

20 Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek TAX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; caudal de helio constante: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  310 °C (mantener 3 min).

Procedimiento 7 (CL-EM):

25 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  30 x 2 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  1,2 min 5% de A  $\rightarrow$  2,0 min 5% de A horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

30 Instrumento EM: Waters SQD; instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8  $\mu$ m; fase móvil A: agua + 0,025% de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo (ULC) + 0,025% de ácido fórmico; 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 9 (HPLC preparativa):

35 Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Caudal: 25 ml/min. Gradiente: A = agua + 0,1 % de amoniaco acuoso concentrado, 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 (FIA/EM, ES):

Instrumento: Waters ZQ 2000; ionización por electronebulización; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; 25% A, 75% B; caudal: 0,25 ml/min.

40 Procedimiento 11:

Instrumento EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento HPLC: Agilent serie 1100; columna: YMC-Triart C18 3  $\mu$  50 x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100% de A  $\rightarrow$  2,75 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm

45 Procedimiento 12 (CL-EM preparativa):

Instrument EM: Waters, instrumento HPLC: Waters (columna Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil A: agua + 0,05% de trietilamina, fase móvil B: acetonitrilo (ULC) + 0,05% de trietilamina, 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).

O bien

Instrumento EM: Waters, instrumento HPLC: Waters (columna Phenomenex Luna 5 $\mu$  C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, fase móvil A: agua + 0,05% de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo (ULC) + 0,05% de ácido fórmico, 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).

Procedimiento 13

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

Procedimiento 14:

Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace CG Ultra; columna: Restek TAX-35MS, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; caudal de helio constante: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 3,33 min).

Procedimiento 15:

Instrumento EM: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent serie 1100; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 x 50 mm 3,5 micrómetros; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,2 min 98% de A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% de A ; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 16 (CL-EM):

Instrumento: Agilent EM Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50 x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,3 min 90% de A → 1,7 min 5% de A → 3,0 min 5% de A horno: 50 °C; caudal: 1,20 ml/min; detección UV: 205 – 305 nm.

Si los compuestos de acuerdo con la presente invención se purifican por HPLC preparativa según los procedimientos antes descritos en donde los fase móviles contienen aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos según la invención se pueden obtener en forma de sales, por ejemplo como sal de trifluoroacetato, de formiato o de amonio, si los compuestos según la invención contienen una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Una sal de este tipo se puede convertir por medio de diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica en la base libre o en el ácido libre correspondiente.

Las sales pueden estar presentes en cantidades subestequiométricas o superestequiométricas, en particular si está presente una amina o un ácido carboxílico. Además, en el caso de las presentes imidazopiridinas en condiciones ácidas puede haber siempre sales presentes también en cantidades subestequiométricas, sin que se puedan reconocer en el RMN de <sup>1</sup>H y sin indicación y caracterización particulares de ellas en los correspondientes nombres IUPAC y fórmulas estructurales.

Todos los datos en espectros de RMN de <sup>1</sup>H indican los desplazamientos químicos  $\delta$  en ppm.

Las multiplicidades indicadas en los siguientes párrafos de las señales de protones en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H reproducen la forma de señal observada en cada caso y no consideran fenómenos de señales de mayor orden.

El grupo metilo del sistema químico “2-metilimidazo[1,2-a]piridina” aparece en espectros de RMN de <sup>1</sup>H como singlete (a menudo en DMSO-d<sub>6</sub> y en el intervalo de 2,40 – 2,60 ppm) y es claramente reconocible como tal, se superpone con las señales de disolventes o está completamente por debajo de las señales de los disolventes. En los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, esta señal se puede indicar de forma anticipada.

Análisis de la estructura por rayos X:

Difractómetro de transmisión:	difractómetro Bruker con detector Apex-II-CCD
Radiación:	cobre, K alfa
Monocromador primario:	nivel enfocado de rayos X
Intervalo de medición:	4,73-67,08°
Condiciones ambientales:	20 °C

Procedimientos de trabajo generalesProcedimiento de trabajo representativo 1

**Reducción de aminoácidos usando borohidruro de litio y clorotrimetilsilano**

5 1,7-2,5 equivalentes de borohidruro de litio se cargaron inicialmente en THF (aproximadamente 0,1-0,5 M respecto del aminoácido) y se mezclaron con 3,4-5,0 equivalentes de clorotrimetilsilano (a 0 °C o temperatura ambiente) y se agitaron durante 5 a 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 1 equivalente del aminoácido cuidadosamente en porciones a 0 °C o a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

Preparación de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió metanol y la mezcla se concentró. El residuo se mezcló con una solución al 20% de hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

**Procedimiento de trabajo representativo 2****Formación de amida usando TBTU como reactivo de acoplamiento**

15 1 equivalente del ácido carboxílico por acoplar (por ejemplo, Ejemplo 3A), 1,1 – 1,5 equivalentes de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 3-6 equivalentes de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en DMF o diclorometano (aproximadamente 0,1-0,2 M respecto del ácido carboxílico por acoplar). Luego se añadieron 1,1 a 1,5 equivalentes de la amina por acoplar y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente.

20 Preparación de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la solución de reacción y el precipitado producido se agitó otras 0,5-1,0 h, se filtró, se lavó bien con agua y durante la noche se secó a alto vacío. De modo alternativo, la mezcla de reacción se concentró directamente, se siguió purificando por HPLC preparativa y durante la noche se secó a alto vacío.

Si es adecuado, la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío.

25 Si es adecuado, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se dividió entre acetato de etilo o diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró y se secó a alto vacío.

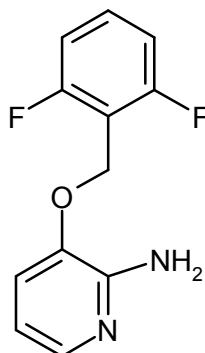
**Procedimiento de trabajo representativo 3****Formación de amida usando HATU como reactivo de acoplamiento.**

30 1 equivalente del ácido carboxílico para acoplarse (por ejemplo, Ejemplo 3A, 6A, 11A, 16A, 19A, 21A, 25A, 28A o 30A), 1,1 a 2,5 equivalentes de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 3 a 4 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en DMF (aproximadamente 0,2 M respecto del ácido carboxílico por acoplar), se añadieron 1,2 a 2,0 equivalentes de la amina por acoplar y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

35 Preparación de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado formado se agitó durante otros 30 min, se filtró, se lavó bien con agua y durante la noche se secó a alto vacío. De modo alternativo, bien directamente después de concentrar a presión reducida o bien después de elaboración extractiva, la mezcla de reacción se siguió purificando por HPLC preparativa.

**Compuestos de partida e intermedios:****Ejemplo 1A**

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



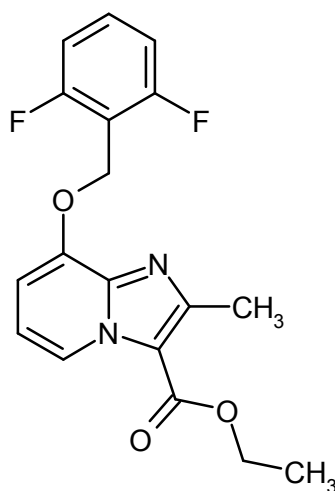
A temperatura ambiente, 51 g de metanolato de sodio (953 mmol, 1,05 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1000 ml de metanol, se añadieron 100 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (908 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó durante otros 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aceptó en 2500 ml de DMSO y se añadieron 197 g de bromuro de 2,6-difluorobencilo (953 mmol, 1,05 equivalentes).

- 5 Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 20 l de agua y se agitó durante 15 min y el sólido se retiró por filtración. El sólido se lavó con 1 l de agua, 100 ml de iso-propanol y 500 ml de éter de petróleo y se secó a alto vacío. Esto dio 171 g del compuesto del título (78% d. t.).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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).

## 10 Ejemplo 2A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



170 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 719 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 3800 ml de etanol y se mezclaron con 151 g de tamiz molecular en polvo 3Å y 623 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (3,6 mol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo y luego se retiró por filtración sobre gel de sílice y se concentró a presión reducida. La mezcla se dejó durante 48 h a temperatura ambiente y el sólido formado se retiró por filtración. Luego el sólido se agitó tres veces con un poco de isopropanol y luego se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. Esto dio 60,8 g (23% d. t.) 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 dietílico como fase móvil. Esto dio otros 46,5 g (18% d. t.; rendimiento general: 41% d. t.) del compuesto del título.

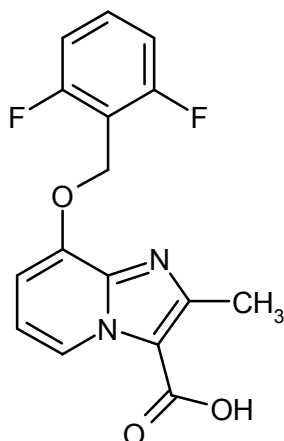
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,01 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 347 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,36 (t, 3 H); 2,54 (s, 3 H; cubierto 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

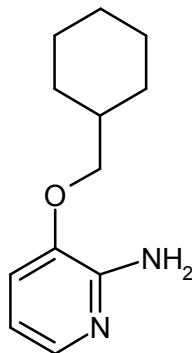
Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 107 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 2A; 300 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 2,8 l de THF/metanol (1:1), se añadieron 1,5 l de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (1,5 mol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y la solución acuosa resultante se ajustó en un baño de hielo con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH 3-4. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua e isopropanol y se secó al vacío. Esto dio 92 g (95% d. t.) del compuesto del título.
- 5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 319,1$  (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,55$  (s, 3 H; superpuesto por la 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

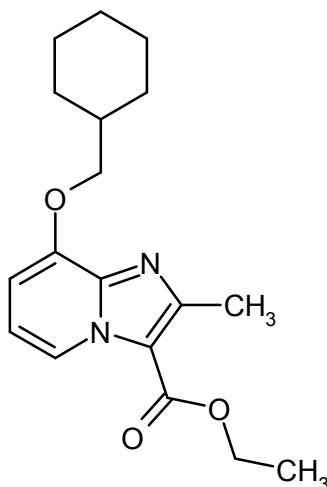
3-(Ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina



- 15 A temperatura ambiente, 96 g de hidróxido de sodio al 45% en agua (1081 mmol, 1 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1170 ml de metanol, se añadieron 119 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (1080 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en 2900 ml de DMSO y se añadieron 101 g de bromuro de ciclohexilmetilo (1135 mmol, 1,05 equivalentes). Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en 6 l de agua y la solución acuosa se extrajo dos veces con 2 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 l en cada caso de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y agua, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con 500 ml de n-pentano, se filtró y se secó a presión reducida. Esto dio 130 g (58% d. t.) del compuesto del título.
- 20 CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,41$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 207,1$  (M+H)<sup>+</sup>
- 25

#### Ejemplo 5A

8-(Ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



130 g de 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 630 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 3950 ml de etanol y añadieron 436 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (3,2 mol, 5 equivalentes). La mezcla se calentó durante 24 h a reflujo y luego se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/éter dietílico como fase móvil y proporcionó 66,2 g (33% d. t.) del compuesto del título.

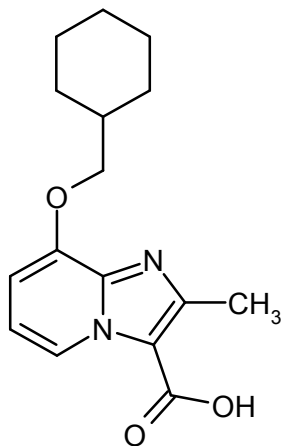
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,17$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (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).

#### 10 Ejemplo 6A

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



50 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 5A; 158 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 600 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 790 ml de solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (1,58 mol, 10 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron 316 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mezcla se redujo a aproximadamente 1/5 del volumen total. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y éter terc-butilmetílico y se secó a presión reducida. Esto dio 35 g (74% d. t.) del compuesto del título.

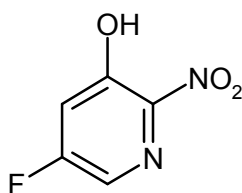
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,81$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (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

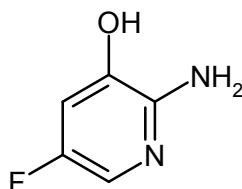
5-Fluoro-2-nitropiridin-3-ol



5 Con enfriamiento con hielo, 5 g de 5-fluoropiridin-3-ol (44 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 43 ml de ácido sulfúrico concentrado y a 0 °C, se añadieron 2,8 ml de ácido nítrico concentrado durante un periodo de 5 minutos. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se siguió agitando durante la noche. La mezcla se añadió a 100 g de hielo y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio 5,6 g (81% d. t.) del compuesto del título, que se usó sin ulterior purificación para la siguiente reacción.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,45$  min  
 EM (ESneg):  $m/z = 156,9$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,5$  (dd, 1 H); 8,08 (d, 1 H); 12,2 (s. a., 1 H).

### 10 Ejemplo 8A

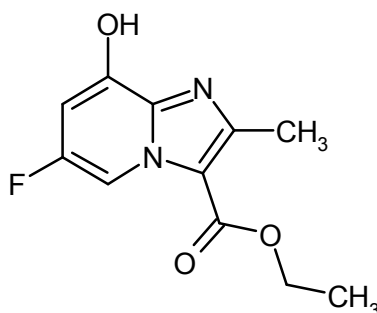
2-Amino-5-fluoropiridin-3-ol



15 5,6 g de 5-fluoro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 7A; 36 mmol) se disolvieron en 2 l de etanol, se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono activo (al 10%) y la mezcla se hidrogenó durante 16 h a presión normal de hidrógeno. La mezcla se retiró por filtración en gel de sílice y el filtrado se concentró (lote de producto 1). La torta del filtro se enjuagó con metanol hasta que el filtrado ya no presentara coloración amarillenta. El filtrado se concentró, dando un segundo lote de producto. Esto dio 4,26 g (85% d. t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,17$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 128,9$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,4$  (s. a., 2 H); 6,8 (dd, 1 H); 7,4 (d, 1 H).

### Ejemplo 9A

6-Fluoro-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

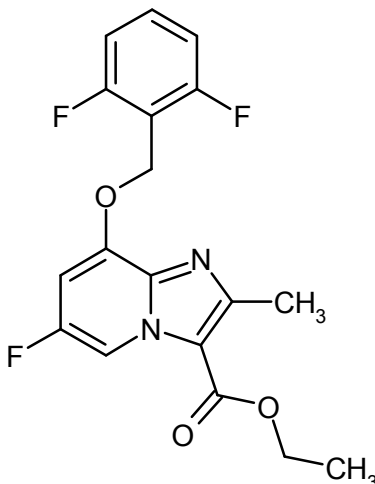


25 3,2 g de 2-amino-5-fluoropiridin-3-ol (Ejemplo 8A; 25 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 155 ml de etanol, se mezclaron con 1,5 g de tamiz molecular en polvo 3Å y 20,6 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (125 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se hirvió durante la noche a reflujo. La solución de reacción se concentró y se cromatografió (Biotage Isolera Four; SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; gradiente de ciclohexano-acetato de etilo; a continuación gradiente de diclorometano-metanol). El producto en bruto se disolvió en un poco de metanol y se añadió éter terc-butilmetílico. El sólido se filtró y se lavó con éter terc-butilmetílico. Esto dio 570 mg (10% d. t.) del compuesto del título.  
 30 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 239,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,39$  (t, 3 H); 2,64 (s, 3 H); 4,40 (c, 2 H); 7,20 (d. a., 1 H); 8,9 (dd, 1 H); 12,5 (s. a., 1 H).

### 35 Ejemplo 10A



8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



560 mg de 6-fluoro-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 9A; 2,4 mmol, 1,0 equivalente), 1,7 g de carbonato de cesio (5,17 mmol, 2,2 equivalentes) y 535 mg de bromuro de 2,6-difluorobencilo (2,6 mmol, 1,1 equivalentes) se cargaron inicialmente en 34 ml de DMF seco y la mezcla se calentó durante 15 min hasta 50 °C. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 30 min y el sólido se filtró y se lavó con agua. Esto dio 560 mg del compuesto del título (65% d. t.).

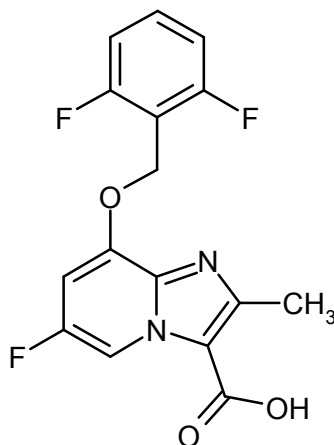
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,18$  min

EM (ES pos):  $m/z = 365,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (t, 3 H); 2,55 (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO); 4,38 (c, 2 H); 5,89 (s, 2 H); 7,23 (t, 2 H); 7,44 (dd, 1 H); 7,60 (c, 1 H); 8,90 (dd, 1 H).

### Ejemplo 11A

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



550 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 10A; 1,5 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 64 ml de THF y 12 ml de metanol, se añadieron 7,5 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se mezcló con 8 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se concentró al vacío. El sólido producido se retiró por filtración y se lavó con agua. Esto dio 429 mg del compuesto del título (80% d. t.).

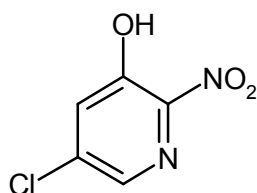
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,90$  min

EM (ES pos):  $m/z = 337,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO); 5,84 (s, 2 H); 7,23 (t, 2 H); 7,40 (dd, 1 H); 7,51 (c, 1 H); 8,92 (dd, 1 H); 13,28 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 12A

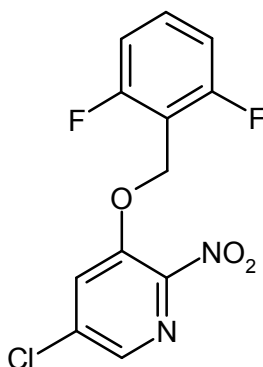
5-Cloro-2-nitropiridin-3-ol



- 5 Con enfriamiento con hielo, 30 g de 5-cloropiridin-3-ol (232 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 228 ml de ácido sulfúrico concentrado y se añadieron a 0 °C lentamente 24 ml de ácido nítrico concentrado. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y luego se agitó en una mezcla de hielo/agua y se agitó durante otros 30 min. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua fría y se secó al aire. Esto dio 33 g (82% d. t.) del compuesto del título, que se usaron sin ulterior purificación en la siguiente reacción.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min  
 EM (ESneg):  $m/z = 172,9/174,9$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,71$  (d, 1 H); 8,10 (d, 1 H); 12,14 (a 1 H).

#### 10 Ejemplo 13A

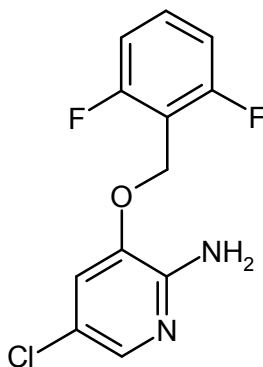
5-Cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-nitropiridina



- 15 33 g de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 12A; 189 mmol, 1 equivalente) y 61,6 g de carbonato de cesio (189 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 528 ml de DMF, se añadieron 40,4 g de bromuro de 2,6-difluorobencilo (189 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se incorporó en agua/ácido clorhídrico acuoso 1 N. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Esto dio 54,9 g (97% d. t.) del compuesto del título.  
 RMN de <sup>1</sup>H (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, 1 H).

#### Ejemplo 14A

20 5-Cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina



- 25 59,7 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-nitropiridina (Ejemplo 13A; 199 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 600 ml de etanol, se añadieron 34,4 g de hierro en polvo (616 mmol, 3,1 equivalentes) y la mezcla se calentó a reflujo. Se vertieron gota a gota lentamente 152 ml de ácido clorhídrico concentrado y se la mezcla se hirvió durante otros 30 min a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó en una mezcla de hielo y agua. La mezcla resultante se reguló a pH 5 con acetato de sodio. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó

al aire y luego se secó a presión reducida a 50 °C. Esto dio 52,7 g (98% d. t.) del compuesto del título.

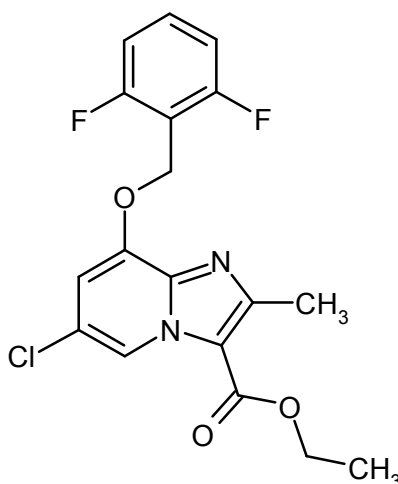
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,93$  min

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

5 RMN de <sup>1</sup>H (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).

### Ejemplo 15A

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



10 40 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 14A; 147,8 mmol; 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 800 ml de etanol, se añadieron 30 g de tamiz molecular en polvo 3Å y 128 g de 2-cloroacetato de etilo (739 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aceptó en acetato de etilo y se filtró. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Esto dio 44 g (78% d. t.) del compuesto del título.

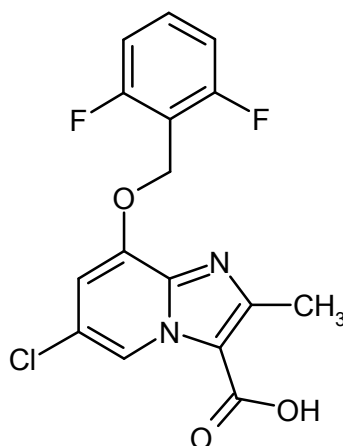
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,27$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H); 2,54 (s, 3 H; cubierto 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 16A

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



20 44 g de 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 15A; 115 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 550 ml de THF y 700 ml de metanol, se añadieron 13,8 g de hidróxido de litio (disuelto en 150 ml de agua; 577 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se retiró por filtración y se lavó con agua. Esto dio 34 g del compuesto del título (84% d. t.).

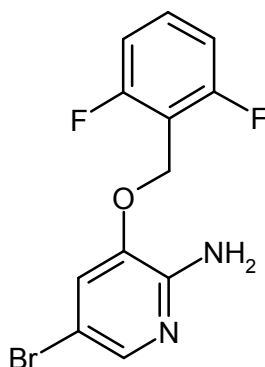
25 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,03$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por la 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 17A

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



32,6 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 138 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 552 ml de ácido sulfúrico al 10% y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. 8,5 ml de bromo (165 mmol, 1,2 equivalentes) se disolvieron en 85 ml de ácido acético y luego se añadieron gota a gota durante un periodo de 90 min a la solución de reacción enfriada en hielo. Después de que se finalizó la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 90 min a 0 °C y luego se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo como fase móvil). Esto dio 24 g (55% d. t.) del compuesto del título.

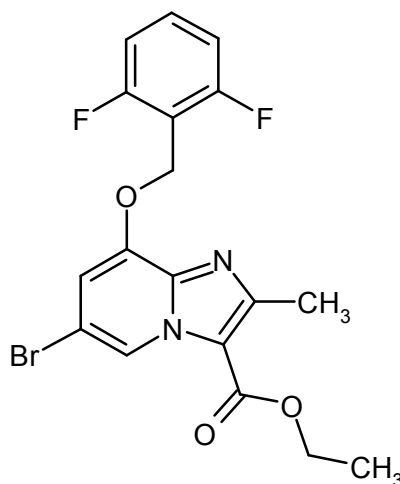
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,96$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (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).

### Ejemplo 18A

#### 20 6-Bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



16 g de tamiz molecular en polvo 3Å y 52,7 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (380,8 mmol; 5 equivalentes) se añadieron a 24 g de 5-bromo-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 17A; 76,2 mmol; 1 equivalente) en 400 ml de etanol y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Se añadieron otros 8 g de tamiz molecular y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se aceptó en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1 como fase móvil). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se agitó con 100 ml de éter dietílico durante 30 min. El producto se retiró luego por filtración, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó. Esto dio 15 g (45% d. t.) del compuesto del título.

25

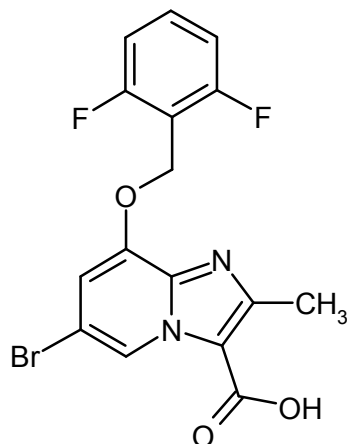
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,43$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H); 2,54 (s, 3 H; cubierto 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).

## 5 Ejemplo 19A

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



1,5 g de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 18A; 3,5 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 72 ml de THF/metanol 5:1, se añadieron 17,6 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (17,6 mmol, 5 equivalentes), se calentaron hasta 40 °C y se agitaron durante 6 h a esta temperatura. La mezcla se ajustó luego a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 6 N y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al sólido formado y el sólido se trituró, se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio 1,24 g del compuesto del título (88% d. t.).

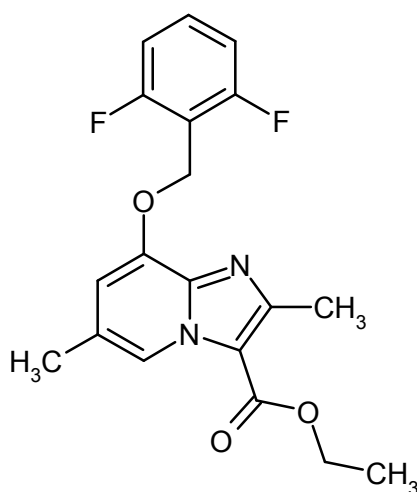
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,93$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por la 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 20A

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



20,00 g (85,38 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A, 19,44 g (93,91 mmol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo y 61,20 g (187,83 mmol) de carbonato de cesio en 1,18 l de DMF se agitaron durante 5 h a 60 °C. Luego se vertió la mezcla de reacción en 6,4 l de solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 854 ml de solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, se secaron, se concentraron y se secaron durante la noche a alto vacío a temperatura ambiente. Esto dio 28,2 g (92% d. t.; pureza de aproximadamente el 90%) del compuesto del título.

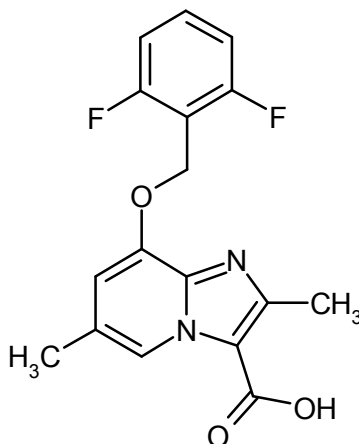
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,05$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (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).

## 5 Ejemplo 21A

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



220 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 20A; 0,524 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 7 ml de THF/metanol 1:1, se añadieron 2,6 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (2,6 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío a presión reducida y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 15 min. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Esto dio 120 mg del compuesto del título (60% d. t.).

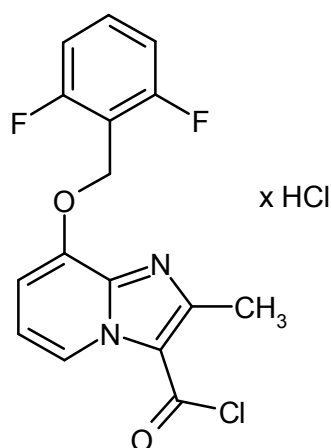
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

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

15 RMN de <sup>1</sup>H (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), [señal adicional escondida debajo de la señal de DMSO].

## Ejemplo 22A

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

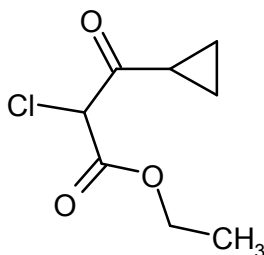


20 A 2,0 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (6,28 mmol, 1 equivalente) en 25 ml de THF seco se añadieron 4 gotas de DMF, seguido por la adición gota a gota de 3,19 g de cloruro de oxalilo (25,14 mmol, 4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadieron otra vez 0,80 g de cloruro de oxalilo (6,28 mmol, 1 equivalente) y la reacción se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó tres veces con tolueno y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 2,43 g del compuesto del título (103% d. t.).

25 DCI-EM (procedimiento 4): EM (ES pos):  $m/z = 437$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 23A**

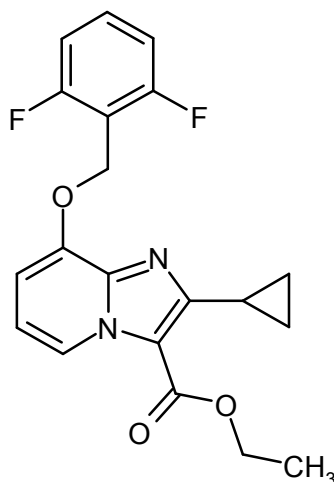
2-Cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo



- 5 Se cargaron inicialmente 3,1 ml de cloruro de sulfuro (38,2 mmol, 1,05 equivalentes) en 21 ml de diclorometano y se añadieron en un baño de agua gota a gota 5,68 g de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (36,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se lavó con agua, solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto (6,8 g) se usó sin ulterior purificación en la posterior reacción.

**Ejemplo 24A**

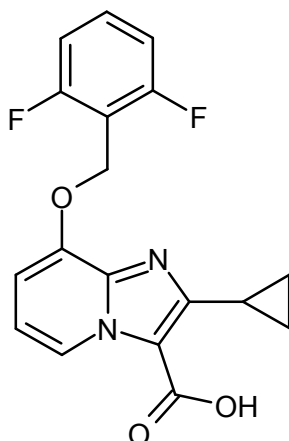
- 10 2-Ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 15 1,69 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 7,13 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 44,4 ml de etanol y se añadieron 425 mg de tamiz molecular en polvo 3Å y 6,8 g de 2-cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (producto en bruto del Ejemplo 23A). La mezcla de reacción se calentó durante 48 h a reflujo y luego se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió (ciclohexano/acetato de etilo como fase móvil). Las fracciones con contenido de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo así obtenido se extrajo en metanol, DMSO y agua. El sólido obtenido se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Esto dio 410 mg (15,4% d. t.) de compuesto del título.
- 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,22$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 373,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,95 - 1,05$  (m, 4 H); 1,39 (t, 3 H); 2,36 (s, 3 H); 2,70 - 2,80 (m, 1 H); 4,39 (c, 2 H); 5,30 (s, 2 H); 7,08 (t, 1 H); 7,15 (d, 1 H); 7,20 (t, 2 H); 7,59 (c, 1 H); 8,88 (d, 1 H).

**Ejemplo 25A**

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



410 mg de 2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 24A, 1,1 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 15 ml de metanol/THF (1:1) y se añadieron 5,5 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (5,5 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 5,5 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante otra noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró al vacío a presión reducida y el residuo aceptó en agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El producto precipitado se filtró y se secó a alto vacío. Esto dio

293 mg (77% d. t.) del compuesto del título.

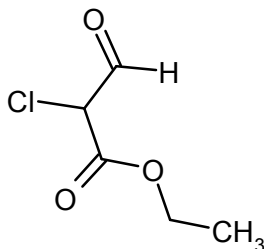
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,83$  min

EM (ES pos):  $m/z = 345,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,95 - 1,02$  (m, 4 H); 2,80 (c, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 7,02 (t, 1 H); 7,15 (d, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,59 (c, 1 H); 8,92 (s, 1 H); 13,3 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 26A

2-Cloro-3-oxopropanoato de etilo

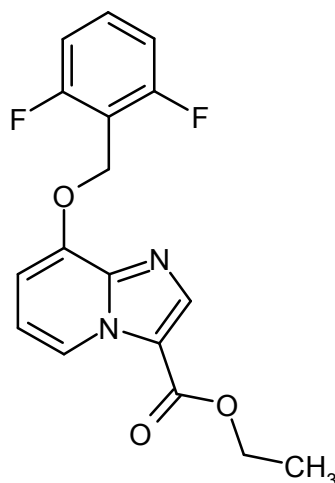


139 ml de una solución al 21% de etóxido de sodio en etanol (371 mmol, 0,91 equivalentes) se cargaron inicialmente en 200 ml de éter dietílico y se añadieron gota a gota a temperatura ambiente una solución de 43,7 ml de éster etílico de ácido cloroacético (408 mmol, 1 equivalente) y 32,9 ml de éster etílico de ácido fórmico (408 mmol, 1 equivalente) en 150 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el sólido producido se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en agua y la fase acuosa se ajustó a pH 4 sometida a enfriamiento con baño de hielo usando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo repetidamente con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido (8,2 g) se liberó a alto vacío de restos de disolvente y se usó sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

### Ejemplo 27A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo





1,93 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 1A; 8,2 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 50 ml de etanol y se añadieron 8,2 g de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (75% de pureza, producto en bruto del Ejemplo 26A, 40,8 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla luego se concentró al vacío y el producto en bruto obtenido se cromatografió sobre 340 g de gel de sílice (Biotage Isolera) (fase móvil: gradiente de ciclohexano:acetato de etilo; producto de valor  $R_f$  en ciclohexano:acetato de etilo 2:1 = 0,36). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo obtenido se trituró con éter diisopropílico. El sólido se filtró y se secó a alto vacío. Esto dio 2,02 g del compuesto del título (71% d. t.)

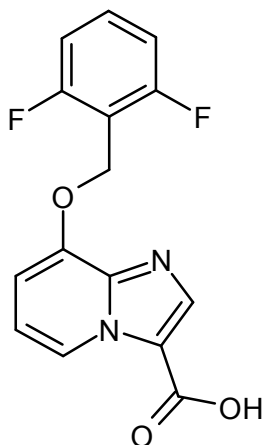
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,08 min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,35 (t, 3 H); 4,39 (c, 2 H); 5,35 (s, 2 H); 7,15 – 7,28 (m, 4 H); 7,58 (c, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,90 (d, 1 H).

### Ejemplo 28A

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



1 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 27A, 3 mmol, 1 equivalente) se cargó inicialmente en 60 ml de metanol/THF (5:1), se añadieron 15 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (15 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 4 h a esta temperatura. La mezcla luego se enfrió y sometida a enfriamiento con hielo se ajustó a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 6 N. Los disolventes orgánicos se eliminaron en un evaporador rotativo, se añadió agua al producto precipitado y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 797 mg (87% d. t.) del compuesto del título.

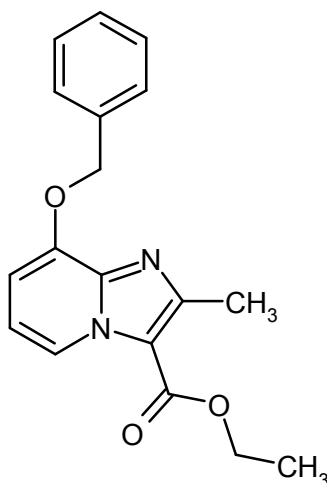
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,66 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 305,1 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5,38 (s, 2 H); 7,10 – 7,28 (m, 4 H); 7,59 (c, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,92 (s, 1 H); 13,1 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 29A

8-(Benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



25 g de 2-amino-3-benciloxipiridina (124,8 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 781 ml de etanol y se añadieron 102,7 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (624,2 mmol, 5 equivalentes) y 15 g de tamiz molecular 4Å. La mezcla se calentó durante 2 d a reflujo (temperatura del baño 100 °C). La mezcla luego se concentró y en un evaporador rotativo con enfriamiento con hielo seco se retiró por destilación el 2-cloroacetoacetato de etilo en exceso. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano:acetato de etilo 9:1, 4:1). Esto dio 20,81 g del compuesto del título (54% d. t.).

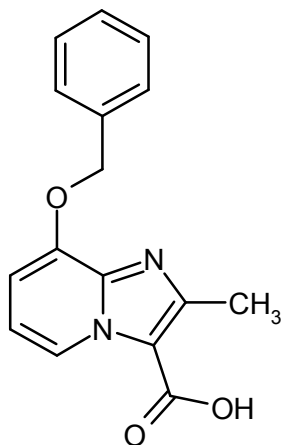
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,12$  min

EM (ES pos):  $m/z = 311$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,34 (c, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 8,81-8,86 (m, 1H).

### Ejemplo 30A

Ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Una solución de 253 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N se añadió a una solución de 15,7 g de 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (50,59 mmol) en 253 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Luego se añadieron 101 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N. El sólido formado se retiró por filtración, se lavó con agua y éter metil-terc-butílico y luego se secó durante la noche a presión reducida a 40 °C. Esto dio 15,49 g (108% d. t.) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico.

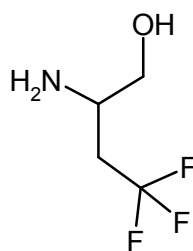
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,66$  min

EM (ES pos):  $m/z = 283,0$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,67$  (s, 3H), 3,2 – 3,8 (pico de agua muy ancho), 5,41 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 – 7,48 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 9,02 (d, 1H).

### Ejemplo 31A

*rac*-2-Amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol



0,32 ml de borohidruro de litio (2 M en THF, 0,65 mmol, 2,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 0,5 ml de THF abs., se añadieron 0,16 ml de clorotrimetilsilano (1,28 mmol, 5 equivalentes) a temperatura ambiente y se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 50 mg de clorhidrato de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (0,26 mmol, 1 equivalente) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,5 ml de metanol y la mezcla luego se concentró. Se añadieron después 0,6 ml de una solución al 20% de hidróxido de potasio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 33 mg del compuesto del título (88% d. t.).

DCI-EM (procedimiento 4): EM (ES pos):  $m/z = 144 (M+H)^+$   
 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,08-2,20$  (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H).

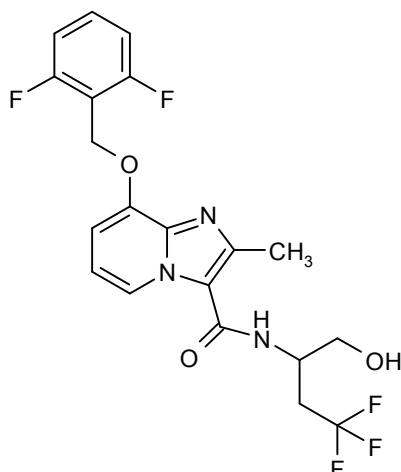
Análogamente al Ejemplo 31A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 1A haciendo reaccionar borohidruro de litio (1,7-2,5 equivalentes) y clorotrimetilsilano (3,4-5 equivalentes) con los aminoácidos adecuados comercialmente disponibles según el procedimiento general de trabajo 1:

Tabla 1A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
32A	<p><i>rac</i>-2-amino-6,6,6-trifluorohexan-1-ol</p> <p>(75% d. t.)</p>	DCI-EM (procedimiento 4): EM (ES pos): $m/z = 172 (M+H)^+$
33A	<p>clorhidrato de <i>rac</i>-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentan-1-ol</p> <p>x HCl</p> <p>(55% d. t.)</p>	DCI-EM (procedimiento 4): EM (ES pos): $m/z = 226 (M+H)^+$

**Ejemplo 34A**

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



330 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1,04 mmol), 399 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 1,24 mmol) y 524 mg de 4-metilmorfolina (5,18 mmol) se cargaron inicialmente en 6,6 ml de DMF. Después de 10 min a temperatura ambiente, se añadieron 371 mg (1,56 mmol, pureza de aproximadamente el 60%) de 2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (Ejemplo 31A) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 200 ml de agua, la solución de reacción se agitó durante otros 30 min y el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío durante la noche. Esto dio 439 mg del compuesto del título (96% d. t.).

CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 1,62$  min

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

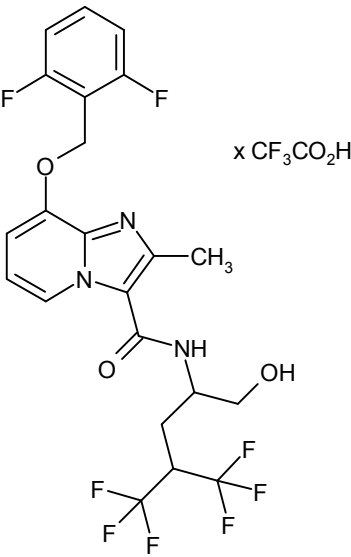
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,50$  (s, 3H), 2,55-2,72 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 5,12 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Análogamente al Ejemplo 34A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 2A, haciendo reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas comercialmente disponibles en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 2:

Tabla 2A:

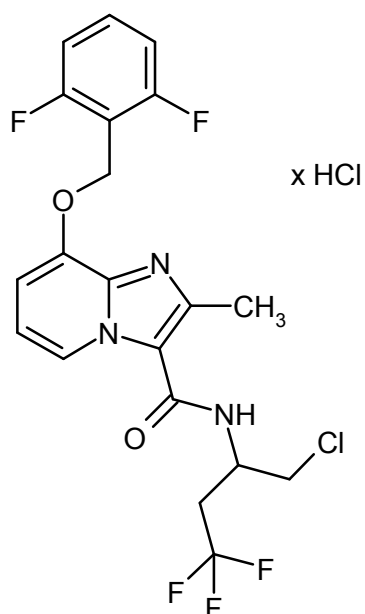
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
35A	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(6,6,6-trifluoro-1-hidroxihexan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> <p>(76% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,88</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 472</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,51-1,79</math> (m, 4H), 2,19-2,40 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 8,52 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
36A	<p>Trifluoroacetato de <i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-4-(trifluorometil)pentan-2-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>a)</sup></p>  <p>(52% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,90</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 526</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
<p>a) Elaboración alternativa: la mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA).</p>		

**Ejemplo 37A**

5 Clorhidrato de *rac*-*N*-(1-cloro-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



2,48 g de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)imidazo-[1,2-*a*]piridin-3-

carboxamida (Ejemplo 34A, 5,59 mmol) se cargaron inicialmente en diclorometano. A 0 °C, se vertieron gota a gota 1,22 ml de cloruro de tionilo (16,77 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 2,78 g del compuesto del título (99,8% d. t.).

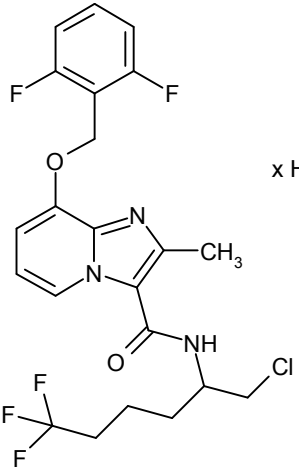
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,94$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 462$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

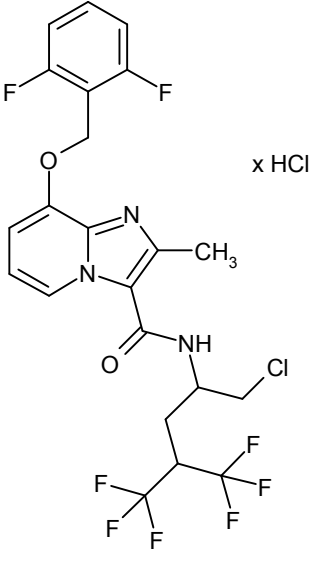
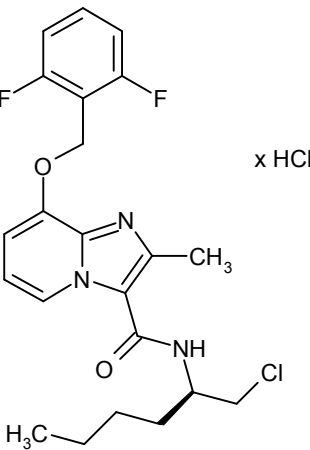
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,60$  (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,55-4,67 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,31-7,43 (m, 1H), 7,51-7,66 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,82 (s. a., 1H).

Análogamente al Ejemplo 3A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 3A.

Tabla 3A:

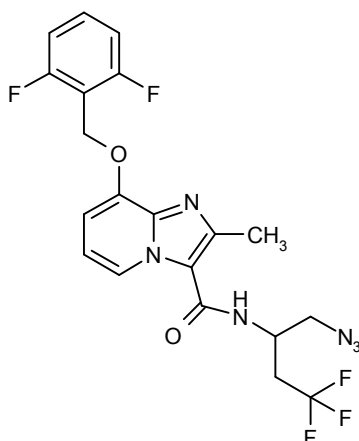
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
38A	<p>Clorhidrato de <i>rac</i>-N-(1-cloro-6,6,6-trifluorohexan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>x HCl</p> <p>(99% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,05</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 490</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,52-1,81</math> (m, 4H), 2,20-2,42 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,72-3,87 (m, 2H), 4,21-4,33 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,40 (s. a., 1H), 7,52-7,68 (m, 2H), 8,54 (s. a., 1H), 8,61 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
39A	<p>Clorhidrato de <i>rac-N</i>-[1-cloro-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(98% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,15</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 544</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup></p>
40A	<p>clorhidrato de <i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-clorohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(98% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,06</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 436</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 41A**

*rac-N*-(1-Azido-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



195 mg de clorhidrato de *rac*-*N*-(1-cloro-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 37A, 0,39 mmol) se cargaron inicialmente en 3,4 ml de DMF, se mezclaron con 254 mg de azida de sodio (3,91 mmol) y se agitaron durante 4 h a 40 °C. La mezcla se agitó después durante 5 h a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano:acetato de etilo 7:3, isocrático). Esto dio 50 mg del compuesto del título (27% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,97$  min

EM (ES pos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,50$  (s, 3H), 2,58-2,78 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 4,47-4,58 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

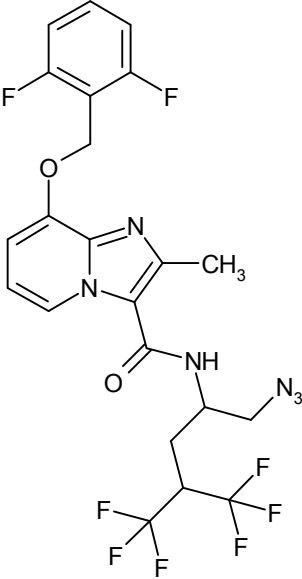
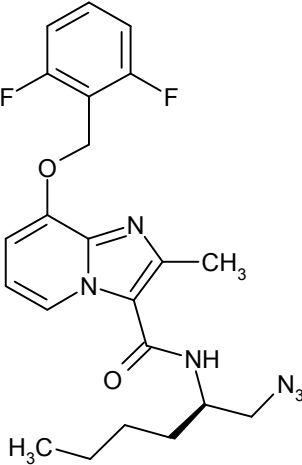
Análogamente al Ejemplo 41A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 4A, haciendo reaccionar azida sódica (5-20 equivalentes) con los cloruros adecuados. Los productos en bruto se purificaron por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano:acetato de etilo o isocrático).

Tabla 4A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
42A	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(1-Azido-6,6,6-trifluorohexan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>a)</sup></p> <p>(25% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,03</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 497</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,52-1,70</math> (m, 4H), 2,20-2,41 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).</p>

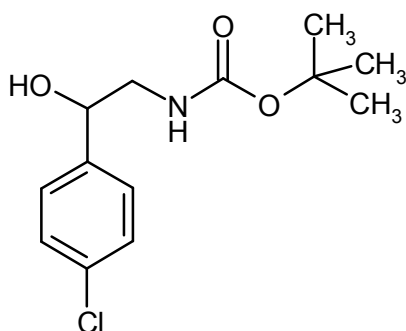


(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
43A	<p><i>rac-N</i>-[1-Azido-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(45% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,08</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 551</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,06-2,19</math> (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 3,98-4,13 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).</p>
44A	<p><i>ent-N</i>-[(2<i>R</i>)-1-Azidohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(37% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,04</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 443</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,22-1,42 (m, 4H), 1,49-1,61 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).</p>

a) Se usaron 20 equivalentes de azida sódica.

**Ejemplo 45A**[2-(4-Clorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de *rac*-terc-butilo



Se añadieron primero 2,43 g de trietilamina (24,03 mmol) y luego 2,35 g de dicarbonato de di-terc-butilo (10,76 mmol) a 2,0 g de trietilamina (24,03 mmol) en 14 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. Esto dio 2,72 g del compuesto del título (104% d. t.).

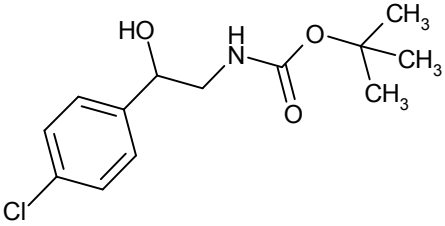
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,97$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,33$  (s, 9H), 2,97-3,13 (m, 2H), 4,54-4,62 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

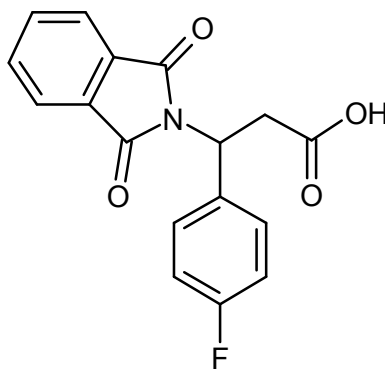
Análogamente al Ejemplo 45A se preparó el ejemplo mostrado en la Tabla 5A, haciendo reaccionar dicarbonato de di-terc-butilo en diclorometano con la amina comercialmente disponible adecuada.

Tabla 5A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
46A	(2-Hidroxi-2-feniletil)carbamato de <i>rac</i> -terc-butilo  (104% d. t.)	CL-EM (procedimiento 4): EM (ES pos): $m/z = 272$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,33$ (s, 9H), 2,97-3,13 (m, 2H), 4,54-4,62 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,19-7,38 (d, 2H).

#### 15 Ejemplo 47A

Ácido *rac*-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico



2,0 g de ácido *rac*-3-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (10,92 mmol) y 1,62 g de anhídrido ftálico (10,92 mmol) se disolvieron en 9 ml de DMF y se calentaron a 135 °C durante la noche a reflujo. La solución de reacción se añadió a

aproximadamente 200 ml de agua. El sólido producido se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente y luego se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 3,43 g del compuesto del título (86% d. t., pureza de aproximadamente el 86%).

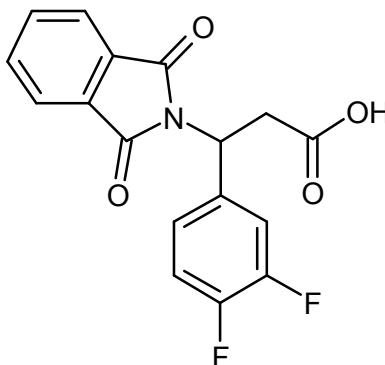
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,09$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,24-3,34$  (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,82-7,90 (m, 4H), 12,48 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 48A

Ácido *rac*-3-(3,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico



10

Etapa 1:

697 g de 3,4-difluorobenzaldehído (4,76 mol, 1 equivalente) se agitaron con 495 g de ácido malónico (4,76 mol, 1 equivalente) y 733 g de acetato de amonio (9,52 mol, 2 equivalentes) en 2788 ml de etanol durante 20 h a reflujo en atmósfera de argón. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales producidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron con etanol y éter dietílico y se secaron a presión reducida. Esto dio 590 g (62% d. t.) de ácido *rac*-3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico.

15

Ácido *rac*-3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico:

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,27$  min

20

EM (ES pos):  $m/z = 202,0$  (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2:

0,20 g (0,99 mmol) de ácido *rac*-3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico y 0,15 g (0,99 mmol) de anhídrido ftálico se disolvieron en 0,8 ml de DMF y se calentaron a 135 °C durante la noche a reflujo. La solución de reacción se vertió en aproximadamente 9 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 0,2 g del compuesto del título (61% d. t.).

25

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,97$  min

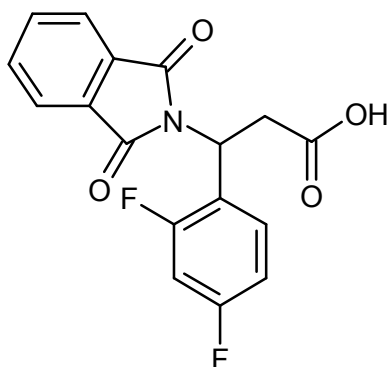
EM (ES pos):  $m/z = 332$  (M+H)<sup>+</sup>

30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,24-3,33$  (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 4H), 12,51 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 49A

Ácido *rac*-3-(2,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico



5,0 g de ácido *rac*-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)propanoico (24,85 mmol) y 3,68 g de anhídrido de ácido ftálico (24,85 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF y se la mezcla se calentó a 135 °C durante la noche a reflujo. La solución de reacción se vertió en aproximadamente 160 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 80:1, isocrático) y luego por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 3,43 g del compuesto del título (27% d. t.).

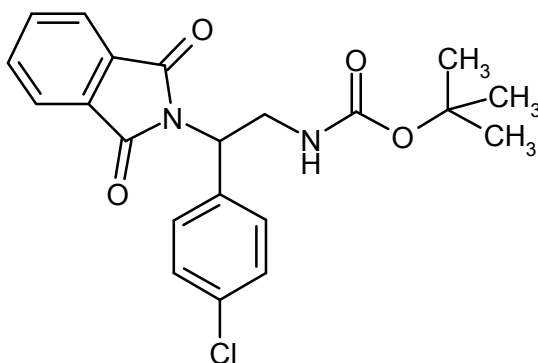
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,11$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,24-3,34$  (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 5,89 (t, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,70 (c, 1H), 7,82-7,89 (m, 4H), 12,55 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 50A

[2-(4-Clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo



2,61 g de [2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]carbamato de *rac*-terc-butilo (Ejemplo 45A, 9,62 mmol), 1,42 g de ftalimida (9,62 mmol) y 3,78 g de trifenilfosfina (14,43 mmol) se cargaron inicialmente a temperatura ambiente en THF abs. Luego se vertieron gota a gota 4,03 g (14,43 mmol) de azocarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano:acetato de etilo 10:1). Esto dio 2,92 g del compuesto del título (55% d. t., pureza de aproximadamente el 73%).

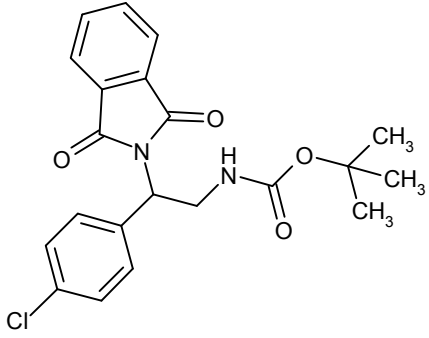
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,22$  min

EM (ES pos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,26$  (s, 9H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,80-7,85 (m, 4H).

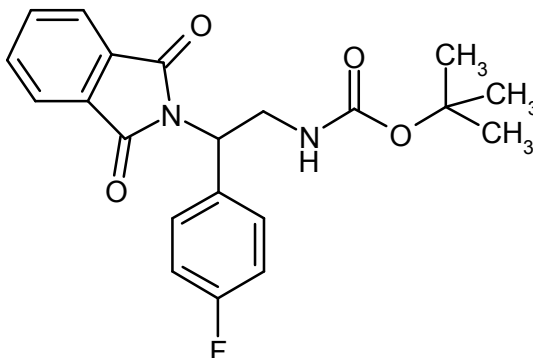
Análogamente al Ejemplo 50A se preparó el ejemplo mostrado en la Tabla 6A haciendo reaccionar ftalimida, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo en THF con el correspondiente alcohol.

Tabla 6A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
51A	<p>[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(55% d. t., pureza de aproximadamente el 73%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,22</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 401</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,26</math> (s, 9H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,80-7,85 (m, 4H).</p>

**Ejemplo 52A**

[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo



5

En atmósfera de argón, se cargó inicialmente una solución de 3,2 g de ácido *rac*-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico (Ejemplo 47A, 8,78 mmol) en 32 ml de tolueno y se añadieron 1,33 g de trietilamina (13,18 mmol), 98 mg de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,88 mmol), 3,14 g de azida de difenilfosforilo (11,42 mmol) así como 6,51 g terc-butanol (87,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a reflujo y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano / acetato de etilo 8:1; 6:1). Esto dio 959 mg del compuesto del título (28% d. t.).

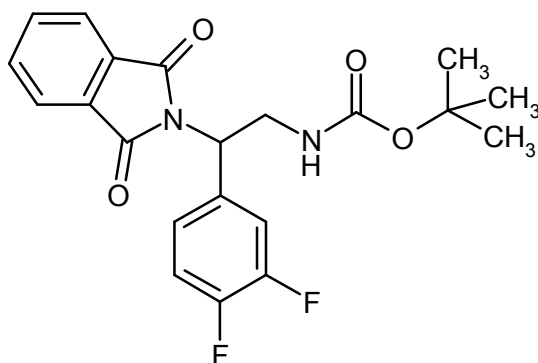
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,11$  min

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

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,26$  (s, 9H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,80-7,89 (m, 4H).

**Ejemplo 53A**

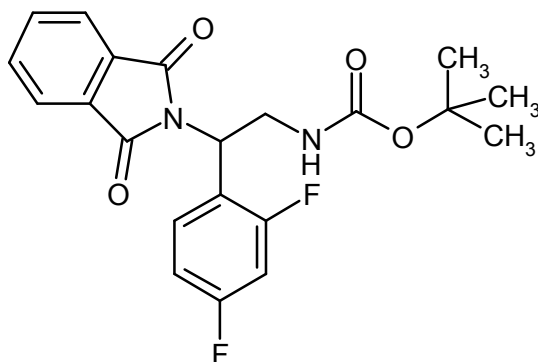
[2-(3,4-Difluorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo



- 5 En atmósfera de argón, se cargó inicialmente una solución de 5,0 g de ácido *rac*-3-(3,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico (Ejemplo 48A, 15,09 mmol) y 3,06 g de trietilamina (30,19 mmol) en 65 ml de tolueno, se añadieron 4,36 g de azida de difenilfosforilo (15,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Luego se añadieron 65 ml de terc-butanol y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Después de enfriar, se concentró la solución de reacción y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1, isocrático). Esto dio 3,1 g del compuesto del título (45% d. t.).
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,19$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,26$  (s, 9H), 3,73-3,90 (m, 2H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 4H).

#### Ejemplo 54A

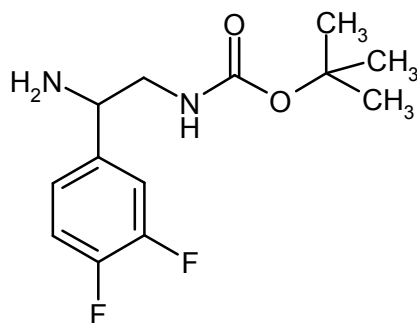
[2-(2,4-Difluorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo



- 15 2,17 g de ácido *rac*-3-(2,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico (Ejemplo 49A, 6,54 mmol) y 1,32 g de trietilamina (13,07 mmol) se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 23,8 ml de tolueno abs. Se añadieron 1,89 g de azida de difenilfosforilo (6,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente sometida a enfriamiento con agua y luego se añadieron 23,8 ml de terc-butanol y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Después de enfriar, se concentró la solución de reacción y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Esto dio 650 mg del compuesto del título (24% d. t.).
- 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,11$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 55A

- 25 [2-Amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo



6,13 g de [2-(3,4-difluorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-carbamato de *rac*-terc-butilo (Ejemplo 53A, pureza de aproximadamente el 60%, aproximadamente 9,14 mmol) se cargaron inicialmente en 13,1 ml de solución acuosa al 40% de metilamina y se agitaron durante la noche a 60 °C en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano:metanol:dietilamina 30:1:0,1; 20:1:0,1). Esto dio 1,83 g del compuesto del título (74% d. t.).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,65$  min

EM (ES pos):  $m/z = 273$  (M+H)<sup>+</sup>

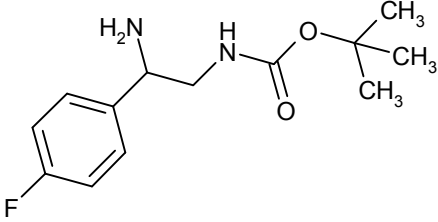
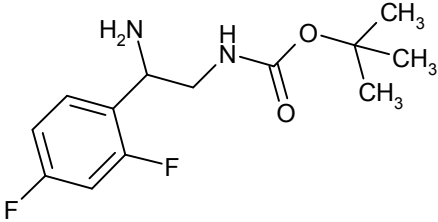
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,33$  (s, 9H), 1,96 (s. a., 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H).

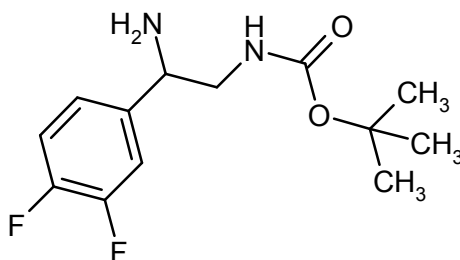
Análogamente al Ejemplo 55A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 7A haciendo reaccionar una solución de metilamina con las correspondientes ftalimididas.

Tabla 7A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
56A	[2-Amino-2-(4-clorofenil)etil]carbamato trifluoroacetato de <i>rac</i> -terc-butilo <sup>1)</sup>  x CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (41% d. t.)	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,68$ min EM (ES pos): $m/z = 271$ (M+H-TFA) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,31$ (s, 9H), 3,28-3,44 (m, 2H), 4,31 (s. a., 1H), 7,00 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,42 (s. a., 3H).
57A	(2-Amino-2-feniletíl)carbamato trifluoroacetato de <i>rac</i> -terc-butilo <sup>1)</sup>  x CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (45% d. t.)	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,59$ min EM (ES pos): $m/z = 237$ (M+H-TFA) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,34$ (s, 9H), 3,28-3,46 (m, 2H), 4,29 (s. a., 1H), 7,01 (t, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 8,43 (s. a., 3H).

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
58A	<p>[2-Amino-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo <sup>2)</sup></p>  <p>(85% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,60</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 255</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,33</math> (s, 9H), 1,89 (s. a., 2H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,36 (dd, 2H).</p>
59A	<p>[2-Amino-2-(2,4-difluorofenil)etil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(aproximadamente 86% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,65</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 273</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,31</math> (s, 9H), 1,91 (s. a., 2H), 2,97-3,14 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,99-7,17 (m, 2H), 7,54 (c, 1H).</p>
<p><sup>1)</sup> El producto en bruto obtenido se concentró y por medio de HPLC preparativa se purificó otra vez (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA).</p> <p><sup>2)</sup> Condiciones de reacción: 20 eq. de metilamina [solución al 40% en agua]; 7 h a 60 °C.</p>		

**Ejemplo 60A**[2-Amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)

5

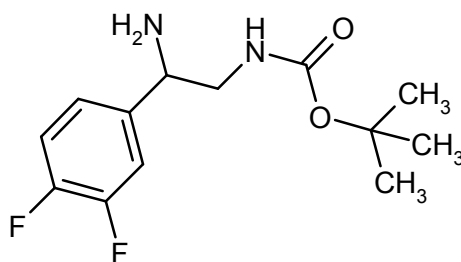
Se separaron 100 mg de [2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *rac*-terc-butilo (Ejemplo 55A) en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: 43 mg enantiómero A (99% de pureza, >99% ee)

10  $R_t = 4,58$  min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 61A**[2-Amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B):



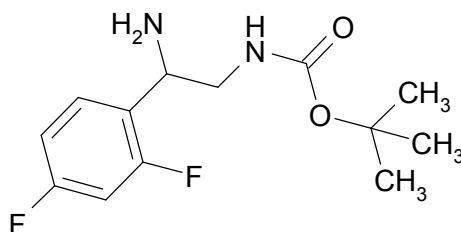


100 mg de [2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de rac-terc-butilo (Ejemplo 55A) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

- 5 Rendimiento: 44 mg enantiómero B (99% de pureza, >99% ee)  $R_t$  = 5,61 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 62A

[2-Amino-2-(2,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



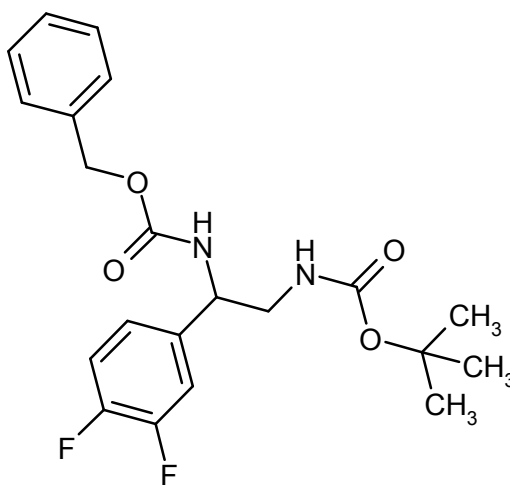
- 10 435 mg del Ejemplo 59A se separaron en los enantiómeros en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm]. Para eliminar los restos de disolvente se disolvió el producto en acetonitrilo / agua y se liofilizó.

Rendimiento: 182 mg (97% de pureza, >99% ee)

- 15 Enantiómero B:  $R_t$  = 5,25 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 63A

[1-(3,4-Difluorofenil)etan-1,2-diil]biscarbamato de *ent*-bencil-terc-butilo



- 20 300 mg de [2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A) (Ejemplo 60A; 1,10 mmol) se cargaron inicialmente en 5 ml de THF seco y se añadieron gota a gota 1,15 ml de diisopropilamina (6,6 mmol, 6 equivalentes), 26 mg de N,N-dimetilaminopiridina (0,22 mmol, 0,2 equivalentes) y luego gota a gota 0,31 ml de clorofornato de bencilo (2,2 mmol, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, luego se concentró, se aceptó en acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se

lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Esto dio 336 mg (75% d. t.) del compuesto del título.

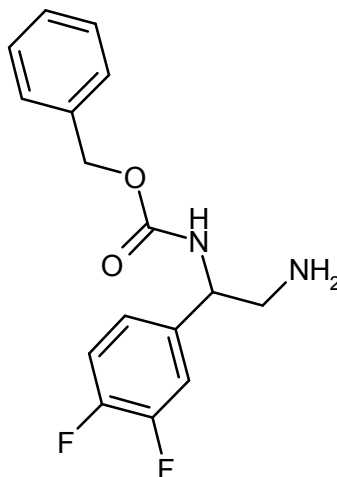
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,14$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 407,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,3$  (s, 9 H); 3,13 (t, 2 H); 4,65 (c, 1 H); 5,00 (c, 2 H); 6,88 (t, 1 H); 7,1 (s. a., 1 H); 7,21 – 7,40 (m, 7 H); 7,80 (d, 1 H).

### Ejemplo 64A

[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-bencilo



10

Se añadieron 16,5 ml de una solución 2 N de ácido clorhídrico en éter dietílico a 335 mg de [1-(3,4-difluorofenil)etan-1,2-diol]biscarbamato de *ent*-bencil-terc-butilo (Ejemplo 63A; 0,824 mmol) y la mezcla agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 16,5 ml adicionales de una solución 4 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y se agitaron durante otras 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 252,4 mg (84% d. t.) del compuesto del título.

15

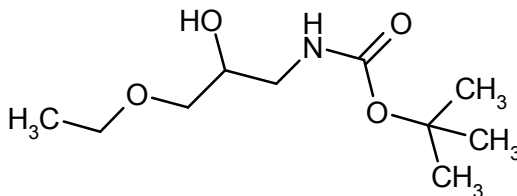
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

EM (ES pos):  $m/z = 307,2$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,82 - 1,95$  (s. a., 2 H); 2,70 (d, 2 H); 4,49 (c, 1 H); 5,00 (m, 2 H); 7,1 (s. a., 1 H); 7,21 – 7,40 (m, 7 H); 7,80 (d, 1 H).

### Ejemplo 65A

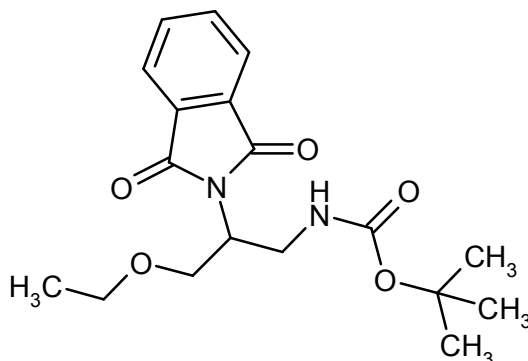
(3-Etoxi-2-hidroxiopropil)carbamato de *rac*-terc-butilo



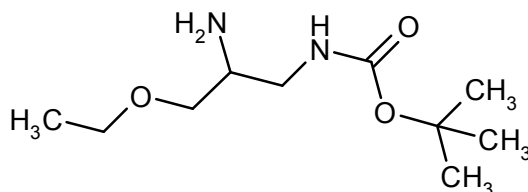
25 3 g de clorhidrato de *rac*-1-amino-3-etoxi-2-propanol (19,28 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 40 ml de diclorometano y 5,7 ml de trietilamina (40,9 mmol, 2,1 equivalentes) y luego se añadieron 4,96 ml de dicarbonato de di-terc-butilo (21,6 mmol, 1,12 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó por medio de sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Esto dio 3,73 g de producto en bruto (88% d. t.), que se hicieron reaccionar sin ninguna elaboración adicional.

30

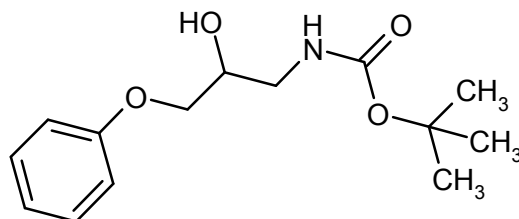
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,10$  (t, 3H); 1,39 (s, 9 H); 2,85 (dt, 1 H); 3,02 (dt, 1 H); 3,20 – 3,30 (m, 2 H); 3,40 (c, 2 H); 3,55 – 3,60 (m, 1 H); 4,75 (d, 1 H); 6,61 (t, 1 H).

**Ejemplo 66A**[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-etoxipropil]carbamato de *rac*-terc-butilo

- 5 A temperatura ambiente, se cargaron inicialmente 3,73 g de (3-etoxi-2-hidroxipropil)carbamato de *rac*-terc-butilo (17 mmol, 1 equivalente), 2,50 g de ftalimida (17 mmol, 1 equivalentes) y 6,69 g de trifetilfosfina (25,52 mmol, 1,5 equivalentes) en 70 ml de THF seco. Se añadieron gota a gota 5,06 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (25,5 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con metanol, acetonitrilo y agua hasta 90 ml y se purificó por HPLC preparativa (material de la columna: Sunfire C18 5  $\mu$ m 75 x 30 mm; caudal 56 ml/min; fase móvil: 45% de agua Milli-Q / 50% de acetonitrilo / 5% de ácido fórmico acuoso al 1%; volumen de inyección: 0,5 ml; longitud de onda de detección: 210 nm). Esto dio 4,88 g del compuesto del título (82% d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,04 min  
EM (ES pos):  $m/z$  = 349,3 (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,02 (t, 3H); 1,25 (s, 9 H); 3,34 – 3,48 (m, 4 H); 3,65 (dd, 1 H); 3,81 (dd, 1 H); 4,32 – 4,38 (m, 1 H); 7,10 (t, 1 H); 7,80 – 7,90 (m, 4 H).
- 15

**Ejemplo 67A**(2-Amino-3-etoxipropil)carbamato de *rac*-terc-butilo

- 20 4,88 g de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-etoxipropil]-carbamato de *rac*-terc-butilo (14,0 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 12 ml de solución de metilamina acuosa al 40% y se hicieron reaccionar durante 1,5 h a 100 °C en un microondas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se aceptó en 10 ml de tolueno y se volvió a concentrar. Esta etapa se repitió varias veces. El residuo luego se cromatografió en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 10:1). Esto dio 470 mg (15% d. t.) del compuesto del título.
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,10 (t, 3H); 1,38 (s, 9 H); 3,03 – 3,20 (m, 3 H); 3,34 – 3,48 (m, 4 H); 6,95 (t, 1 H).

**Ejemplo 68A**(2-Hidroxi-3-fenoxipropil)carbamato de *rac*-terc-butilo

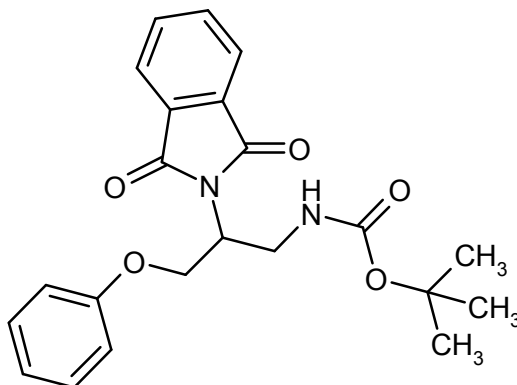
- 30 1,13 g de clorhidrato de *rac*-1-amino-3-fenoxipropan-2-ol (5,5 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 11,5 ml de diclorometano y se añadieron 1,64 ml de trietilamina (11,7 mmol, 2,1 equivalentes) y luego 1,43 ml de

dicarbonato de di-terc-butilo (6,21 mmol, 1,12 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó por medio de sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Esto dio 1,5 g de producto en bruto (rendimiento cuantitativo)

5 que se hicieron reaccionar adicionalmente sin ulterior purificación.  
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,88$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 268,2$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 69A

[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-fenoxipropil]carbamato de *rac*-terc-butilo

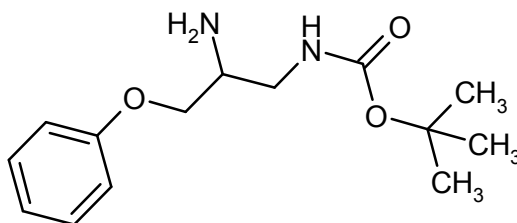


10 A temperatura ambiente, 1,5 g de (2-hidroxi-3-fenoxipropil)carbamato de *rac*-terc-butilo (5,6 mmol, 1 equivalente), 0,99 g de ftalimida (6,73 mmol, 1,2 equivalentes) y 2,21 g de trifetilfosfina (8,4 mmol, 1,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 23 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadieron gota a gota 1,70 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (8,4 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La CL/EM mostró una conversión completa de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage Isolera; gradiente de ciclohexano-acetato de etilo como fase móvil). Esto dio 1,08 g del compuesto del título (48% d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,13$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 397,3$  (M+H)<sup>+</sup>

### 20 Ejemplo 70A

(2-Amino-3-fenoxipropil)carbamato de *rac*-terc-butilo

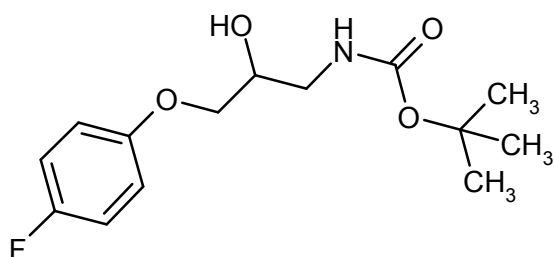


25 1,08 g de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-fenoxipropil]carbamato de *rac*-terc-butilo (2,72 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 5 ml de solución acuosa al 40% de metilamina y se hizo reaccionar durante 2 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo luego se cromatografió en gel de sílice (Biotage Isolera; fase móvil: gradiente de diclorometano / metanol). Esto dio 200 mg (27% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,57$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 267,1$  (M+H)<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 71A

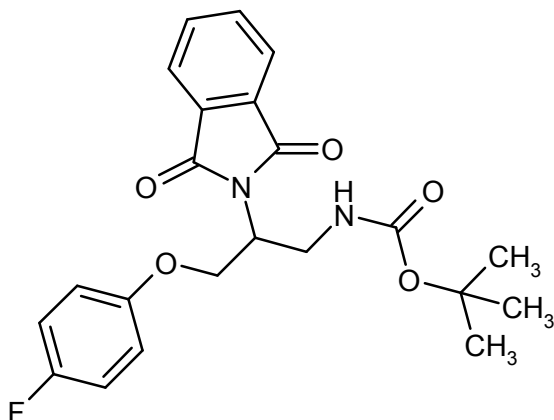
[3-(4-Fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]carbamato de *rac*-terc-butilo



- 5 0,93 g de *rac*-1-amino-3-(4-fluorofenoxy)propan-2-ol (5,07 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 10,5 ml de diclorometano y primero se añadieron 1,5 ml de trietilamina (10,7 mmol, 2,1 equivalentes) y luego 1,31 ml de dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,68 mmol, 1,12 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se usó sin ulterior purificación en la siguiente reacción.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,89$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 286,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 72A

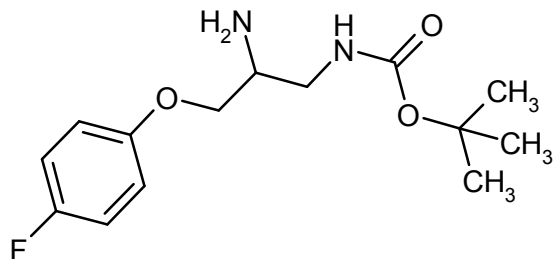
[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenoxy)propil]carbamato de *rac*-*tert*-butilo



- 15 A temperatura ambiente, 1,5 g de [3-(4-fluorofenoxy)-2-hidroxipropil]carbamato de *rac*-*tert*-butilo (5,26 mmol, 1 equivalente), 0,93 g de ftalimida (6,31 mmol, 1,2 equivalentes) y 2,07 g de trifetilfosfina (7,9 mmol, 1,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 22 ml de THF seco. 1,56 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (7,9 mmol, 1,5 equivalentes) se añadieron gota a gota y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage Isolera; gradiente de ciclohexano/acetato de etilo como fase móvil). Esto dio 1,97 g del compuesto del título (90% d. t.).  
 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,14$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 415,3$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 73A

[2-Amino-3-(4-fluorofenoxy)propil]carbamato de *rac*-*tert*-butilo



- 25 1,97 g de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-(4-fluorofenoxy)propil]-carbamato de *rac*-*tert*-butilo (4,75 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 5 ml de solución acuosa al 40% de metilamina y se hicieron reaccionar durante 2 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo luego se cromatógrafió en

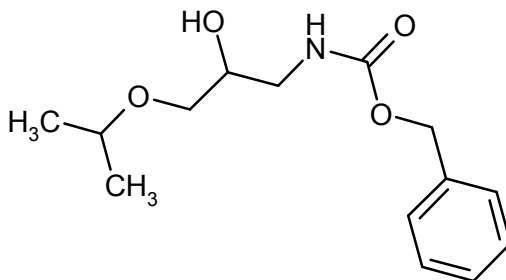
gel de sílice (Biotage Isolera; fase móvil: gradiente de diclorometano / metanol). Esto dio 900 mg (67% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 285,1$  (M+H)<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 74A

(2-Hidroxi-3-isopropoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo



10 1 g de *rac*-1-amino-3-isopropoxipropan-2-ol (7,5 mmol, 1 equivalente) se cargó inicialmente en 25 ml de THF, se añadieron 1,16 ml de clorocarbato de bencilo (8,3 mmol, 1,1 equivalentes), 3,9 ml de diisopropiletilamina (22,5 mmol, 3 equivalentes) y 183 mg de N,N-dimetilaminopiridina (1,5 mmol, 0,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadieron después de aproximadamente 30 min 5 ml de DMF. Después de otras 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo aceptó en acetato de etilo, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

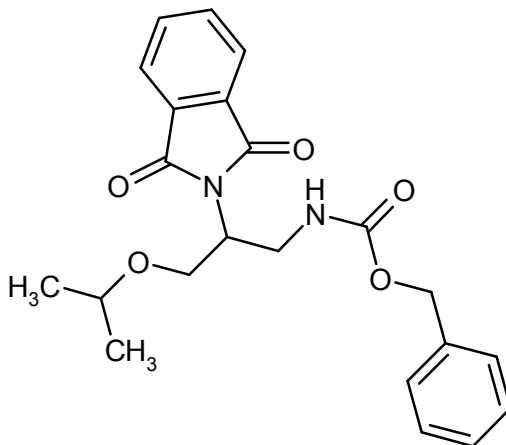
15 La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se usó sin ulterior purificación para la siguiente reacción.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,80$  min

EM (ES pos):  $m/z = 268,2$  (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 75A

[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-isopropoxipropil]carbamato de *rac*-bencilo

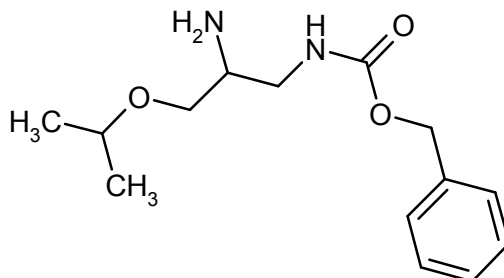


20 A temperatura ambiente, 1,28 g de bencil-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)carbamato racémico (4,79 mmol, 1 equivalente), 0,85 g de ftalimida (5,75 mmol, 1,2 equivalentes) y 1,88 g de trifenilfosfina (7,2 mmol, 1,5 equivalentes) se cargaron inicialmente a temperatura ambiente en 20 ml de tetrahidrofurano seco. 1,42 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (7,2 mmol, 1,5 equivalentes) se añadieron gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage Isolera; gradiente de ciclohexano-acetato de etilo como fase móvil). Esto dio 2,3 g (66% de pureza; 78% d. t.) del compuesto del título (contaminado con hidrazin-1,2-dicarboxilato de diisopropilo).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,12$  min

EM (ES pos):  $m/z = 397,2$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,91$  (d, 3 H), 1,00 (d, 3 H), 3,42 – 3,48 (m, 2 H), 3,50 (hept, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 3,79 (t, 1 H), 4,31 (c, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,20 – 7,30 (m, 5 H), 7,52 (t, 1 H), 7,80 – 7,86 (m, 4 H).

**Ejemplo 76A**(2-Amino-3-isopropoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo

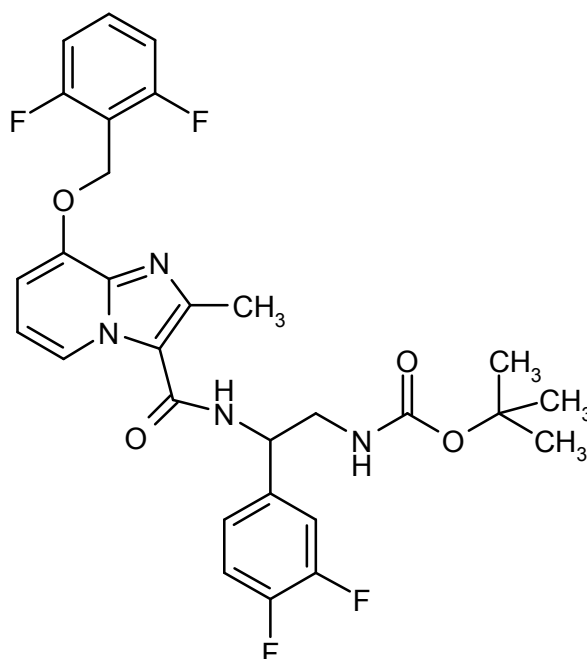
2,3 g de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-isopropoxi-propil]carbamato de *rac*-bencilo (5,6 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 30 ml de etanol, se añadieron 7,3 ml de solución acuosa al 40% de metilamina (84,4 mmol, 15 equivalente) y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo luego se cromatografió en gel de sílice (Biotage Isolera; fase móvil: gradiente de diclorometano / metanol). Esto dio 730 mg (49% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,59$  minEM (ES pos):  $m/z = 267,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (d, 6 H), 1,74 (s. a., 2 H), 2,79 – 2,90 (m, 2 H), 3,02 - 3,12 (m, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,50 (c, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7,28 – 7,39 (m, 5 H).

**Ejemplo 77A**

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de *rac*-terc-butilo



200 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,63 mmol), 242 mg de *rac*-fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometil (TBTU, 0,75 mmol) y 318 mg de 4-metilmorfolina (3,14 mmol) se cargaron inicialmente en 4,3 ml de DMF. A temperatura ambiente, se añadieron 242 mg de *rac*-terc-butil-[2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 55A, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con aproximadamente 16 ml de agua, la mezcla se agitó durante otros 30 min, el precipitado producido se filtró y se lavó con agua. El sólido se trató con aproximadamente 4 ml de acetonitrilo durante 10 min en un baño de ultrasonidos, se retiró por filtración y durante la noche se secó a alto vacío. Esto dio 355 mg del compuesto del título (96% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,10$  minEM (ES pos):  $m/z = 573$  (M+H)<sup>+</sup>

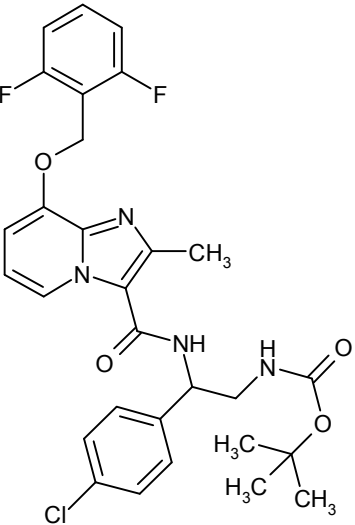
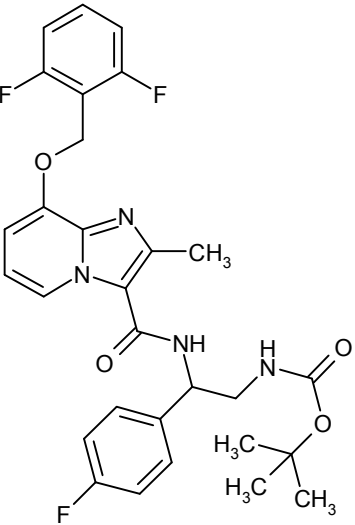
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32$  (s, 9H), 2,59 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 5,15 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t,

1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,36-7,51 (m, 2H), 7,59 (c, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Los ejemplos mostrados en la Tabla 8A se prepararon haciendo reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las aminas preparadas como se describió con anterioridad o comercialmente disponibles, (1,1-1,5 equivalentes) y 4-metilmorfolina (4-6 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 3.

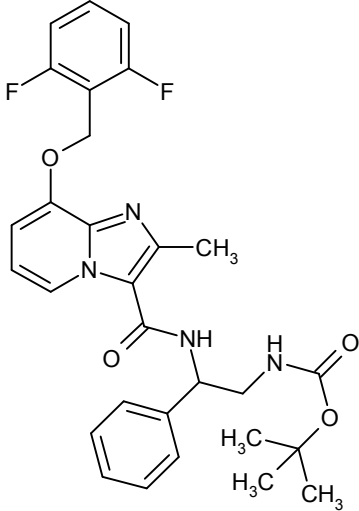
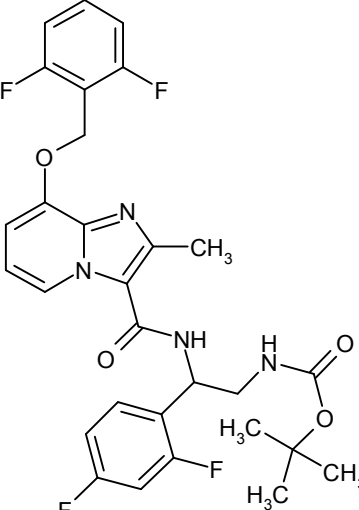
5

Tabla 8A:

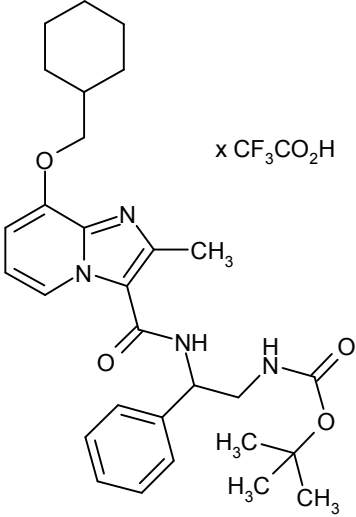
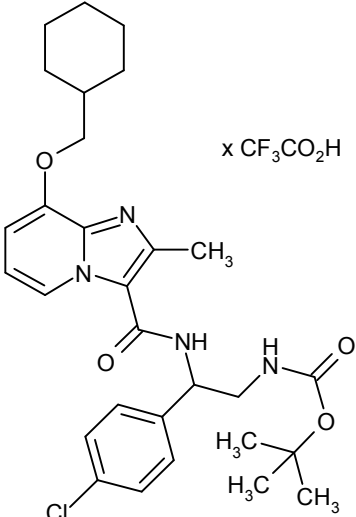
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
78A	<p>{2-(4-Clorofenil)-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(88% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,13</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 571</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 9H), 2,58 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 5,16 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).</p>
79A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)etil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(99% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,03</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 555</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 9H), 2,58 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 5,18 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,43 (dd, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).</p>



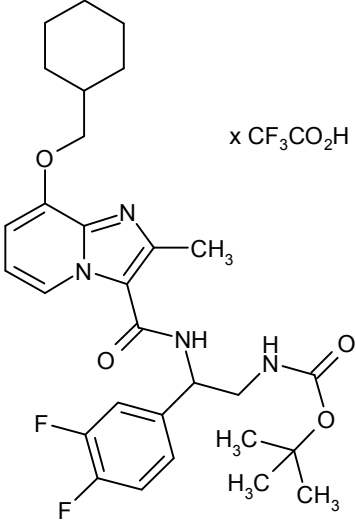
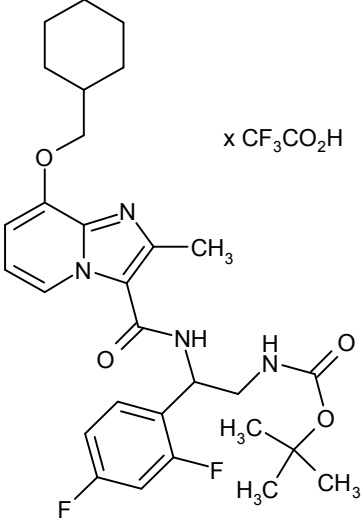
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
80A	<p data-bbox="357 423 1005 477">{2-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-2-feniletil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p data-bbox="625 1048 738 1077">(63% d. t.)</p>	<p data-bbox="1034 423 1383 477">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,06</math> min</p> <p data-bbox="1034 501 1374 530">EM (ES pos): <math>m/z = 537</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="1034 555 1383 609">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="1034 633 1383 819"><math>\delta = 1,32</math> (s, 9H), 2,59 (s, 3H), 3,28-3,46 (m, 2H), 5,19 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,38 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,57 (d, 1H).</p>
81A	<p data-bbox="357 1095 1005 1182">{2-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p data-bbox="625 1765 738 1794">(64% d. t.)</p>	<p data-bbox="1034 1095 1383 1149">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,07</math> min</p> <p data-bbox="1034 1173 1374 1202">EM (ES pos): <math>m/z = 573</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

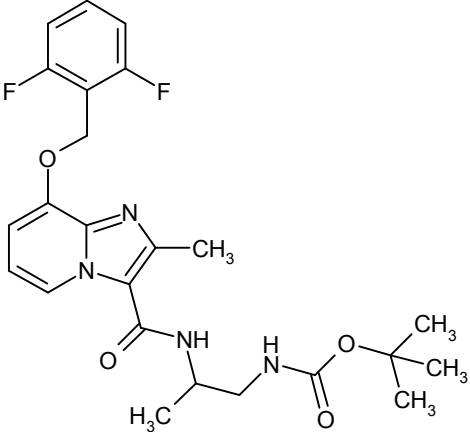
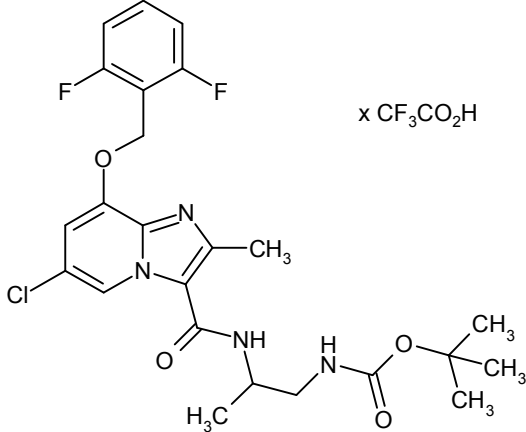
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
82A	<p>Trifluoroacetato [2-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-2-feniletil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(41% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,09</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 507</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
83A	<p>Trifluoroacetato [2-(4-clorofenil)-2-({[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)etil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(67% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,17</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 541</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

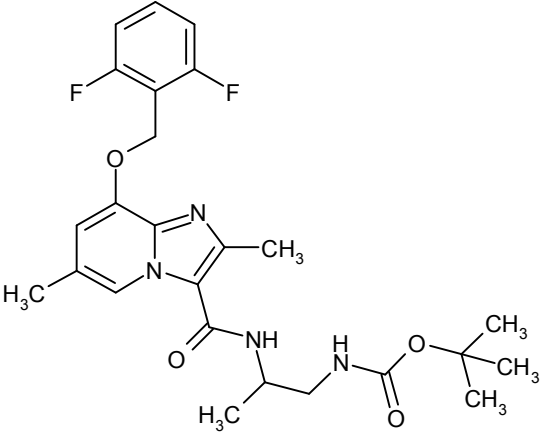
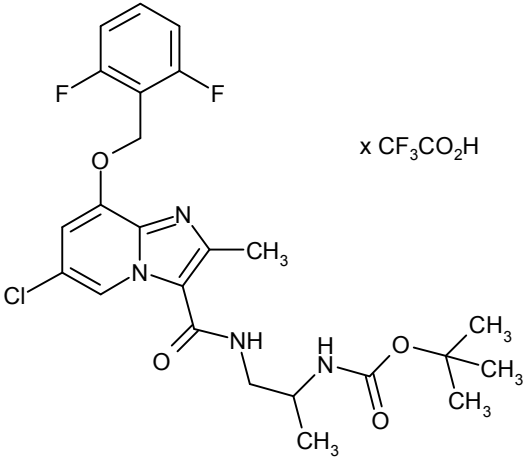
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
84A	<p>[2-({[8-(Ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(58% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,17</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 543</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
85A	<p>Trifluoroacetato [2-({[8-(ciclo-hexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-2-(2,4-difluorofenil)etil]carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(42% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,17</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 543</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

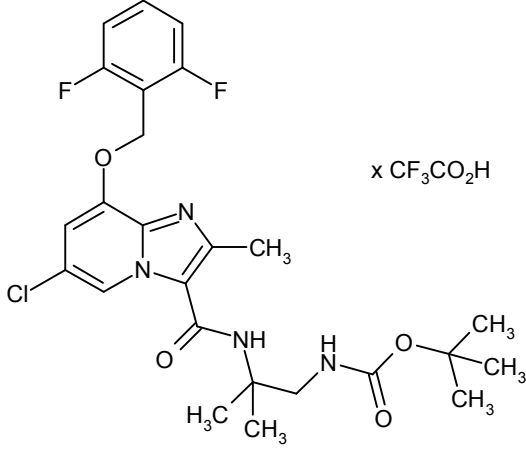
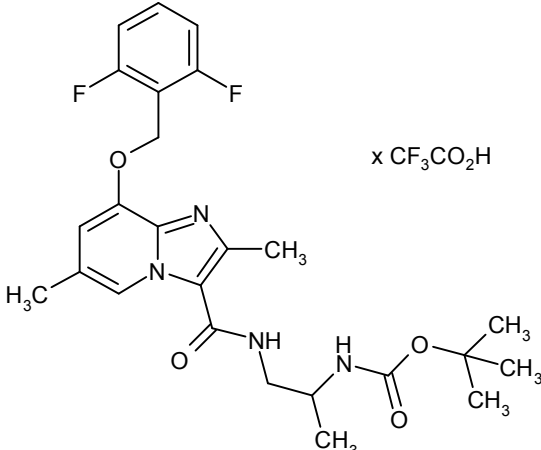
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
<b>86A</b>	<p data-bbox="352 394 1010 450">{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p data-bbox="624 943 735 976">(57% d. t.)</p>	<p data-bbox="1035 394 1394 450">CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,04</math> min</p> <p data-bbox="1035 472 1374 506">EM (ES pos): <math>m/z = 475</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="1035 528 1394 584">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="1035 607 1394 741"><math>\delta = 1,14</math> (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,04-3,20 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,89-7,03 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 8,61 (d, 1H).</p>
<b>87A</b>	<p data-bbox="352 999 1010 1077">Trifluoroacetato {2-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butil-</p>  <p data-bbox="775 1211 895 1245">x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p data-bbox="424 1570 943 1603">(74% d. t., pureza de aproximadamente el 80%)</p>	<p data-bbox="1035 999 1394 1055">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,11</math> min</p> <p data-bbox="1035 1077 1394 1133">EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="1035 1155 1394 1211">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="1035 1234 1394 1391"><math>\delta = 1,15</math> (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,60 (quint, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).</p>

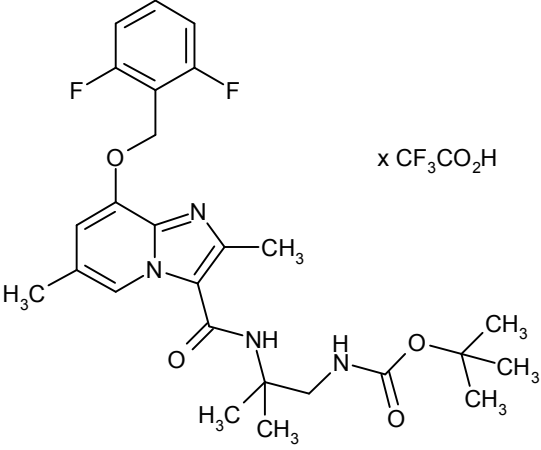
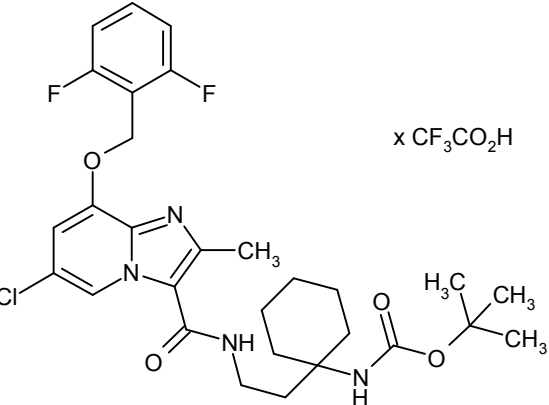
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
88A	<p data-bbox="347 394 1015 450">{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p data-bbox="427 943 938 972">(78% d. t., pureza de aproximadamente el 93%)</p>	<p data-bbox="1031 394 1394 450">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,95</math> min</p> <p data-bbox="1031 472 1374 501">EM (ES pos): <math>m/z = 489</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="1031 524 1394 580">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="1031 602 1394 763"><math>\delta = 1,13</math> (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,01-3,19 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,53-7,63 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).</p>
89A	<p data-bbox="347 994 1015 1072">Trifluoroacetato {1-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propan-2-il}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo <sup>1)</sup></p>  <p data-bbox="627 1592 738 1621">(74% d. t.)</p>	<p data-bbox="1031 994 1394 1050">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,15</math> min</p> <p data-bbox="1031 1072 1394 1128">EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="1031 1151 1394 1207">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="1031 1229 1394 1391"><math>\delta = 1,07</math> (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,20-3,37 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,61 (quint, 1H), 8,02 (s. a., 1H), 8,78 (s, 1H).</p>

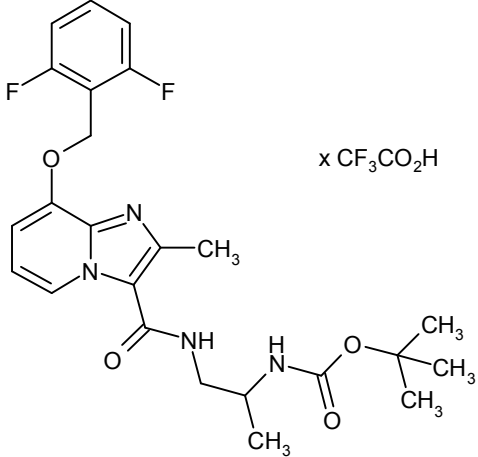
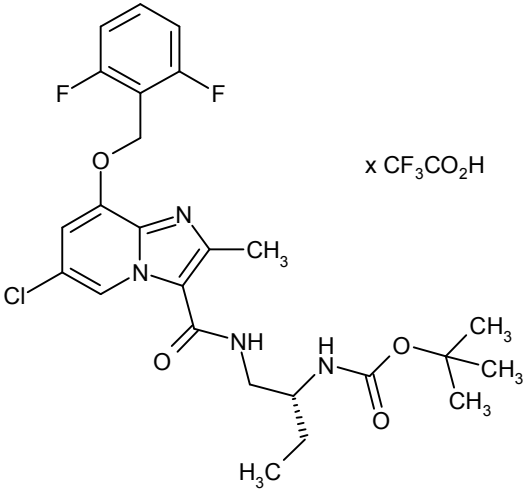
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
90A	<p>Trifluoroacetato {2-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpropil}carbamato de terc-butilo <sup>1)</sup></p>  <p>(72% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,23</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 523</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,31</math> (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,33 (s. a., 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 8,69 (s, 1H).</p>
91A	<p>Trifluoroacetato {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propan-2-il}carbamato <i>rac</i>-terc-butilo<sup>1)</sup></p>  <p>(70% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,95</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 489</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,08</math> (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,20-3,38 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,41 (s. a., 1H), 7,61 (quint, 1H), 8,28 (s. a., 1H), 8,53 (s, 1H).</p>

(continuación)

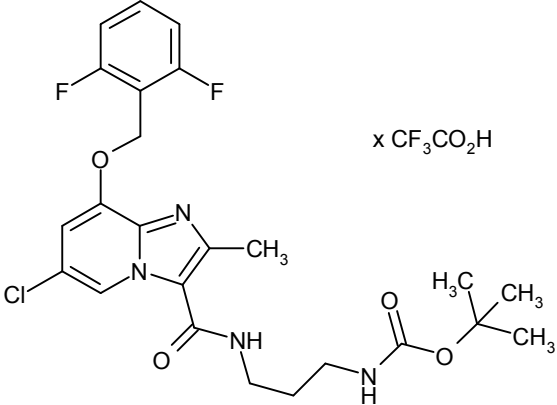
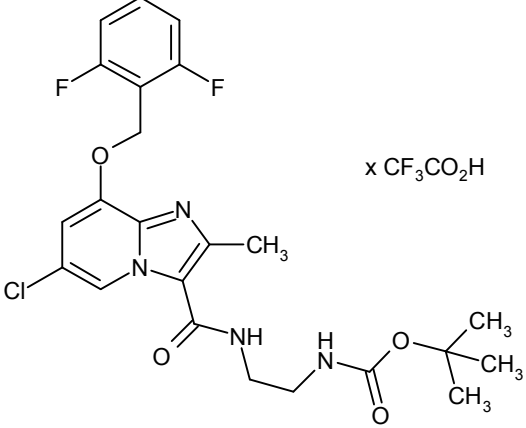
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
92A	<p>Trifluoroacetato {2-[[{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-2-metil-propil}carbamato de terc-butilo<sup>1)</sup></p>  <p>(66% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,00</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 503</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 6H), <math>1,34</math> (s, 9H), <math>2,42</math> (s, 3H), <math>2,50</math> (s, 3H), <math>3,32</math> (d, 2H), <math>5,41</math> (s, 2H), <math>7,09</math> (t, 1H), <math>7,24</math> (t, 2H), <math>7,50</math> (s. a., 1H), <math>7,61</math> (quint, 1H), <math>7,88</math> (s. a., 1H), <math>8,49</math> (s, 1H).</p>
93A	<p>Trifluoroacetato (1-{2-[[{6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]etil}ciclohexil)carbamato de terc-butilo</p>  <p>(91% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,36</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 577</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

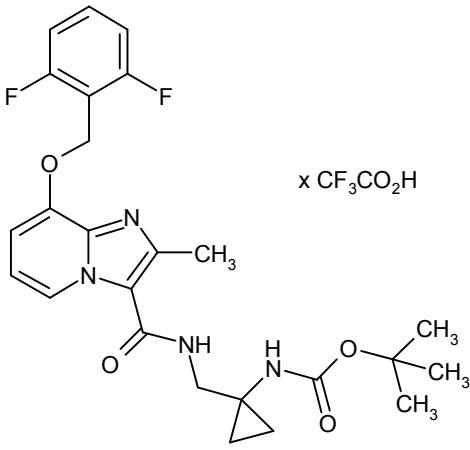
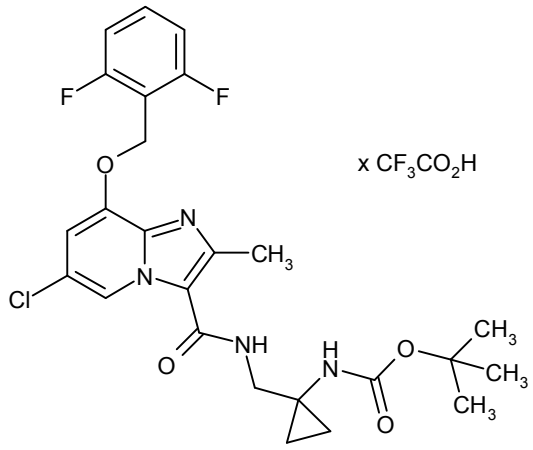
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
94A	<p>Trifluoroacetato {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propan-2-il}carbamato <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(71% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,88</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 475</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
95A	<p>Trifluoroacetato {(2<i>R</i>)-1-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]butan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(81% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,17</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 523</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>



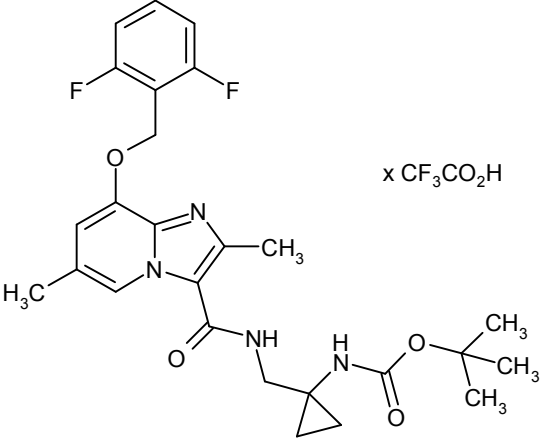
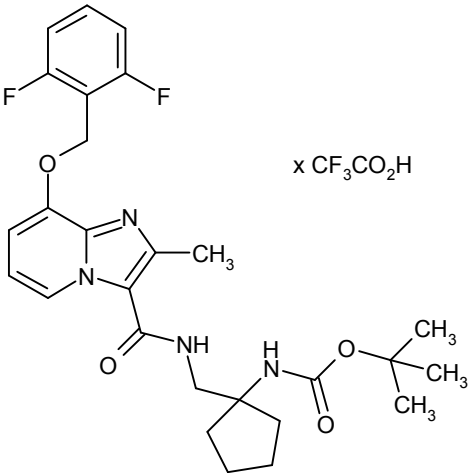
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
96A	<p>Trifluoroacetato {3-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de terc-butilo</p>  <p>(80% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,10</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
97A	<p>Trifluoroacetato {2-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de terc-butilo</p>  <p>(76% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,11</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 495</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

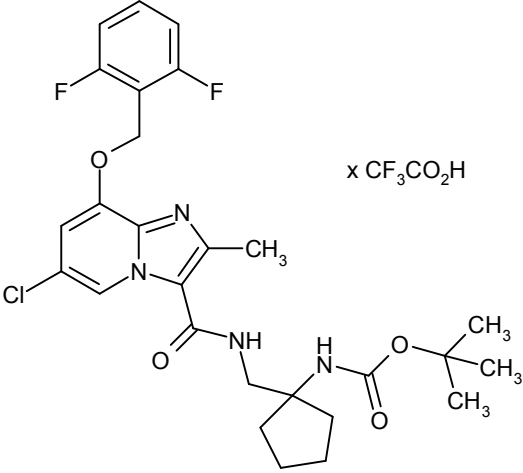
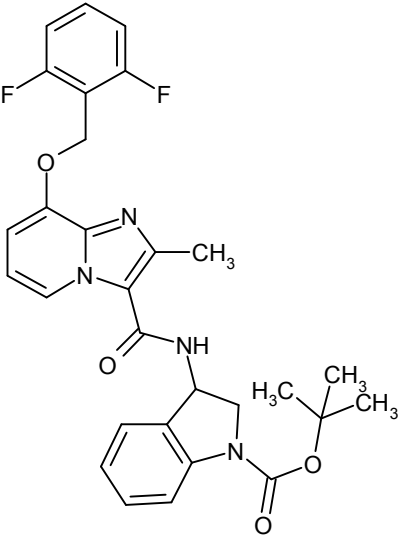
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
98A	<p>Trifluoroacetato (1-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclopropil)carbamato de terc-butilo</p>  <p>(80% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,90</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 487</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
99A	<p>Trifluoroacetato (1-[[[6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclopropil)carbamato de terc-butilo</p>  <p>(66% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,20</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 521</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

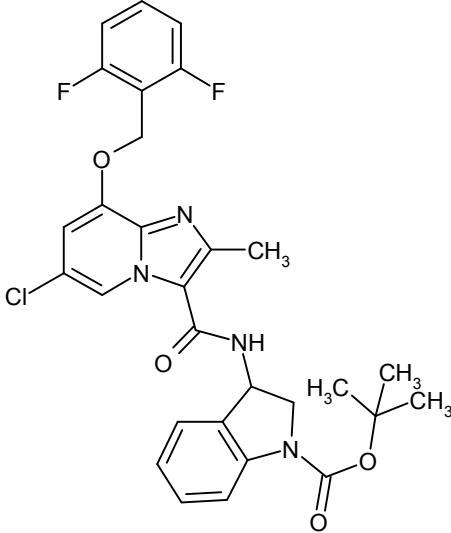
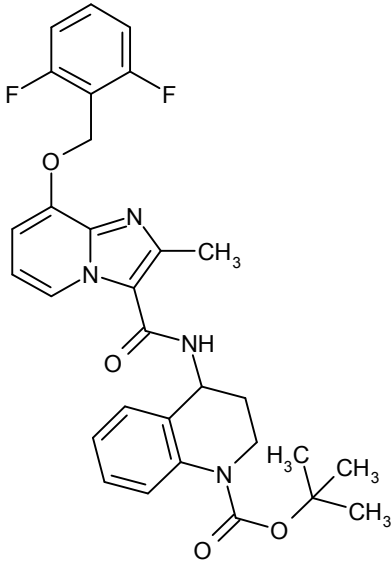
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
100A	<p>Trifluoroacetato (1-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclopropil)carbamato de terc-butilo</p>  <p>(86% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,93</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 501</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
101A	<p>Trifluoroacetato (1-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclopentil)carbamato de terc-butilo</p>  <p>(73% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,04</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 515</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
102A	<p>Trifluoroacetato de (1-[[[6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]ciclopentil)carbamato terc-butilo</p>  <p>(85% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,36</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 549</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
103A	<p>3-[[[8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]indolin-1-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(83% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,16</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 535</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,52</math> (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H), 4,29 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,64-5,73 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (quint, 1H), 7,79 (s. a., 1H), 8,51 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
104A	<p>3-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]indolin-1-carboxilato <i>rac</i>-terc-butilo <sup>2)</sup></p>  <p>(87% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,39</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 569</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
105A	<p>4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo<sup>3)</sup></p>  <p>(75% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,14</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 549</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,49</math> (s, 9H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 5,27 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,94-7,11 (m, 3H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,59 (quint, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).</p>

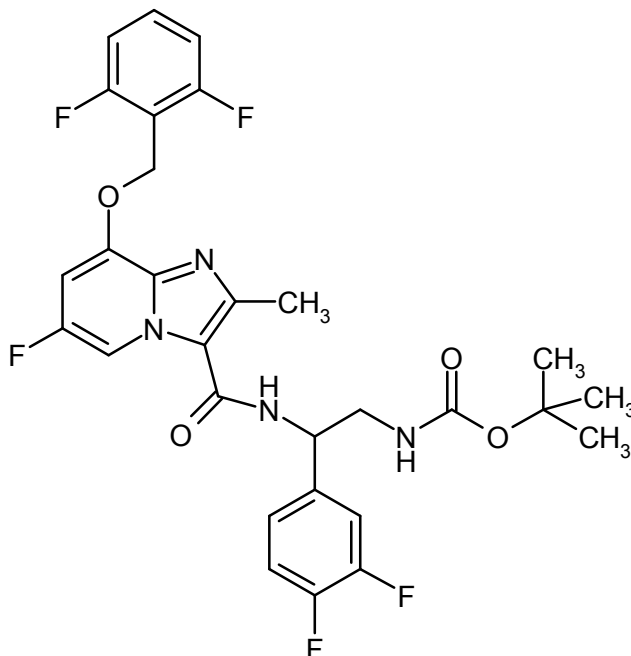
<sup>1)</sup> Elaboración: La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA).

<sup>2)</sup> Elaboración: El precipitado se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano:metanol 200:1).

<sup>3)</sup> Elaboración: El precipitado se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano:acetato de etilo 2:1).

**Ejemplo 106A**

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de *ent*-terc-butilo

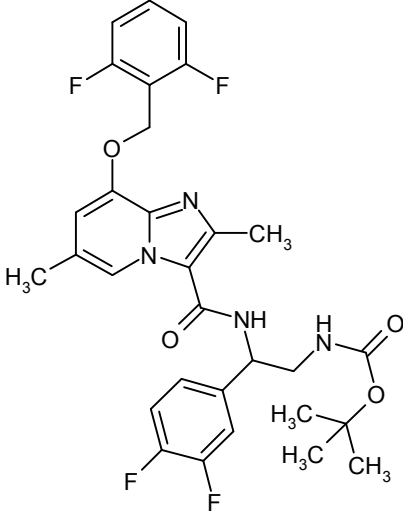
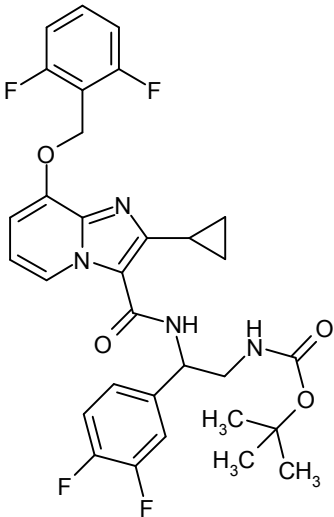


- 5 90 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 11A; 0,268 mmol, 1 equivalente), 132 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (0,348 mmol, 1,4 equivalentes) y 0,132 ml de N,N-diisopropiletilamina (0,803 mmol, 3 equivalentes) se cargaron inicialmente en 0,85 ml de DMF, se añadieron a temperatura ambiente 102 mg de *ent*-terc-butil-[2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 60A) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió
- 10 agua a la solución de reacción, la mezcla se agitó durante otros 30 min y el precipitado producido se retiró por filtración y se lavó con agua, un poco de acetonitrilo y metanol. Esto dio 148 mg (85% d. t.) del compuesto del título. CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,24$  min EM (ES pos):  $m/z = 591,4$  (M+H)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,34$  (s, 9H), 2,58 (s, 3H; parcialmente cubierto por señal de DMSO), 3,35-3,45 (m, 2H; parcialmente superpuesto por la señal de H<sub>2</sub>O), 5,15 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,19-7,27 (m, 4H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).
- 15

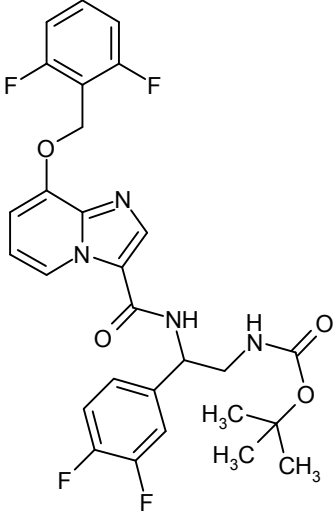
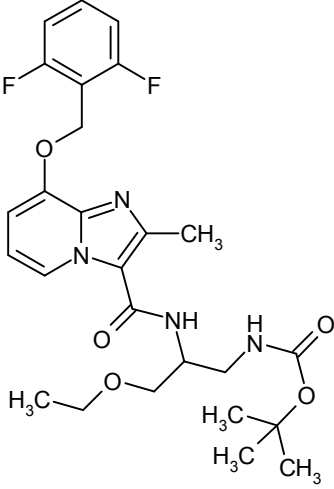
Los ejemplos mostrados en la Tabla 9A se prepararon haciendo reaccionar los ejemplos 3A, 16A, 21A, 25A y 28A con las aminas adecuadas, comercialmente disponibles o preparadas según los procedimientos descritos y con N,N-diisopropiletilamina en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento de trabajo representativo 3.

20

Tabla 9A:

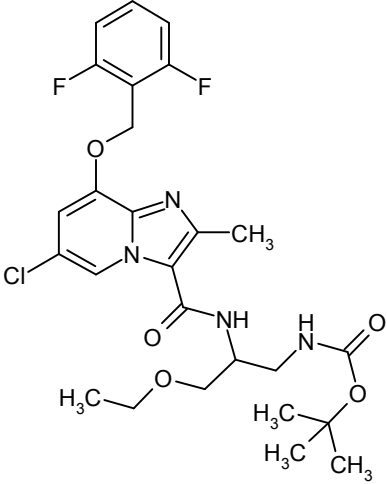
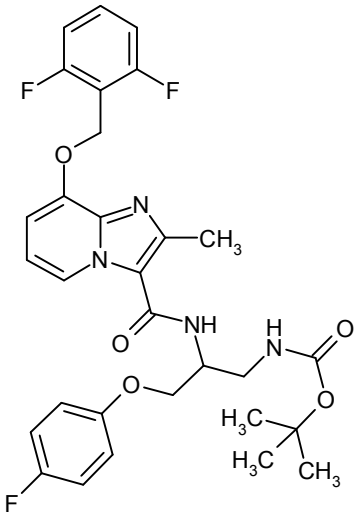
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
107A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(94% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,13</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 587</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 9H), 2,28 (s, 3H); 2,52 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H; superpuesto por la señal de H<sub>2</sub>O), 5,13 (c, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,36-7,51 (m, 2H); 7,60 (quint, 1H), 8,19 (d, 1H); 8,38 (s, 1H).</p>
108A	<p>{2-[(2-Ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(79% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,23</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 599,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,9 - 1,05</math> (m, 4 H); 1,35 (s, 9H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H); 3,31-3,48 (m, 2H; superpuesto por la señal de H<sub>2</sub>O), 5,13 (c, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,22 (m, 1 H); 7,35-7,48 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,41 (d, 1 H); 8,51 (d, 1H).</p>

(continuación)

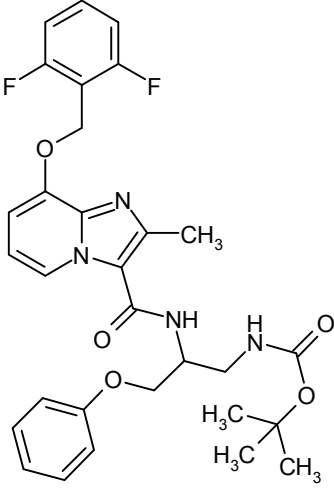
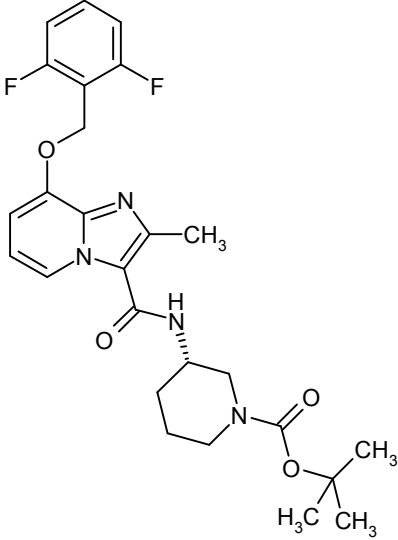
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
109A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(64 % d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,13</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 559,4</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,30</math> (s, 9H), 3,29-3,35 (m, 2H, superpuesto por la señal de H<sub>2</sub>O), 5,13 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,00 – 7,12 (m, 3 H); 7,21 (m, 1 H); 7,23 (t, 2H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,30 (s, 1 H); 8,71 (d, 1H), 8,99 (d, 1H).</p>
110A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-etoxipropil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(65% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,93</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 519,4</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,10</math> (t, 3H); 1,35 (s, 9H), 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,23 (t, 2H), 3,45 – 3,52 (m, 4H); 4,20 (m, 1H); 5,31 (s, 2H), 6,90 – 7,08 (m, 3 H); 7,20 (t, 2H); 7,52 – 7,61 (m, 2H); 8,62 (d, 1H).</p>



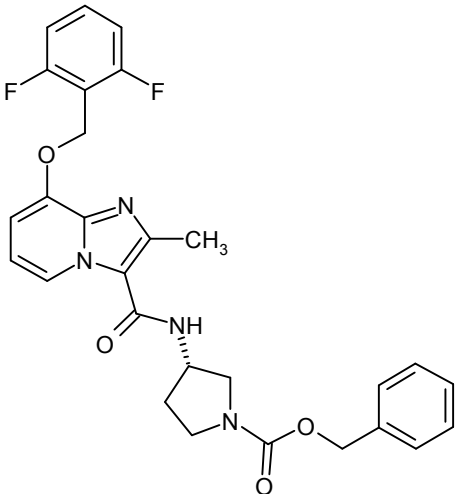
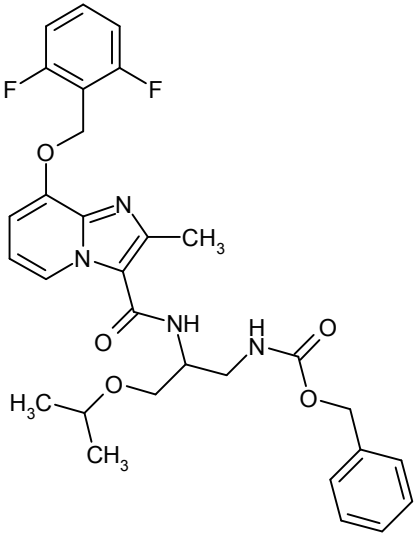
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
111A	<p>{2-[[{6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3-etoxipropil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(86% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,18</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 553,4</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):  <math>\delta = 1,10</math> (t, 3H); 1,37 (s, 9H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por la señal de DMSO), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,47 – 3,51 (m, 4H); 4,21 (c, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,20 (s, 1H); 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,61 (d, 1H); 8,70 (s, 1 H).</p>
112A	<p>{2-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3-(4-fluorofenoxi)propil]carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(14% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,09</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 585,2</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):  <math>\delta = 1,32</math> (s, 9H), 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,30 (superpuesto por la señal de agua; 2H), 4,04 (c, 2H), 4,40 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 – 7,05 (m, 4H), 7,09 (t, 1H); 7,11 (t, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,60 (c, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).</p>

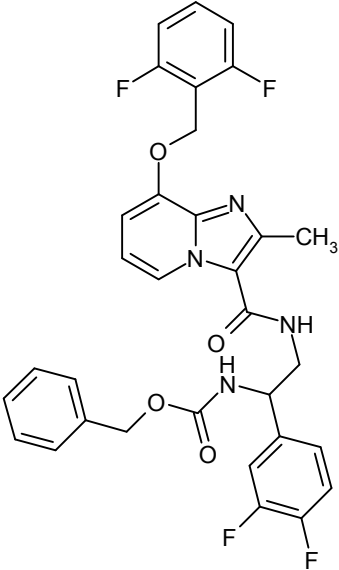
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
113A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fenoxipropil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(41% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,09</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 557,2</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,34</math> (s, 9H), 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,30 (superpuesto por señal de agua; 2H), 4,08 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 – 7,05 (m, 5H), 7,09 (t, 1H); 7,21 (t, 2 H), 7,27 (t, 2H), 7,58 (c, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).</p>
114A	<p>(3S)-3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(68% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,95</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 501,4</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,37</math> (s, 9H), 1,40 – 1,48 (m, 1H); 1,60 – 1,70 (m, 2H); 1,86 – 1,93 (m, 1 H); 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO); 2,85 – 3,10 (m, 2H); 3,51 – 3,91 (m, 3H); 5,30 (s, 2H); 6,92 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,23 (t, 2H); 7,59 (quint, 1H), 7,71 (s. a., 1H); 8,60 (d, 1H).</p>

(continuación)

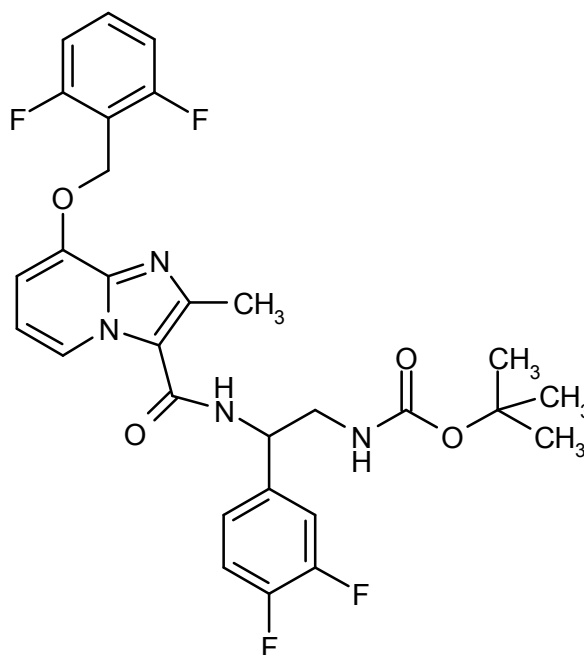
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
115A	<p>(3S)-3-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(66% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): Rt = 0,97 min</p> <p>EM (ES pos): m/z = 521,3 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p>δ = 1,90 – 2,02 (m, 1H); 2,11 – 2,21 (m, 1H); 2,49 (s, 3H); 3,31 – 3,69 (m, 4 H); 4,50 (m, 1H); 5,08 (s, 2H); 5,30 (s, 2 H); 6,91 (t, 1H); 7,02 (d, 1 H); 7,23 (t, 2H); 7,25 – 7,37 (m, 5H); 7,59 (quint, 1H), 8,11 (d, 1H); 8,51 (d, 1H).</p>
116A	<p>{2-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3-isopropoxipropil}carbamato de <i>rac</i>-bencilo</p>  <p>(42% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): Rt = 1,21 min</p> <p>EM (ES pos): m/z = 567,1 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p>δ = 1,08 (d, 6H), 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,20 – 3,35 (m, 2H), 3,45 (c, 2H), 3,55 (c, 1 H), 4,20 (m, 1H), 5,00 (s, 2 H), 5,31 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1 H), 7,20 – 7,30 (m, 7H), 7,38 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (c, 1H), 8,60 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
117A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-1-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(55% d. t.) a partir del Ejemplo 64A</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): Rt = 1,08 min EM (ES pos): m/z = 607,3 (M+H)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,30 (s, 3H); 3,46 – 3,63 (m, 2H); 4,88 – 5,05 (m, 3H); 5,30 (s, 2H); 6,90 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15 – 7,48 (m, 10H); 7,58 (c, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,51 (d, 1H).</p>

**Ejemplo 118A**

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de *ent*-terc-butilo



1,50 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (4,71 mmol), 1,67 g de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 5,18 mmol) y 2,38 g de 4-metilmorfolina (23,5 mmol) se cargaron inicialmente en 30 ml de DMF. A temperatura ambiente se añadieron 1,48 g de [2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo 60A, 5,42 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 250 ml de agua y el sólido precipitado se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Luego el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó subsiguientemente a alto vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol = 100/1). Esto dio 2,18 g del compuesto del título (81% d. t.).

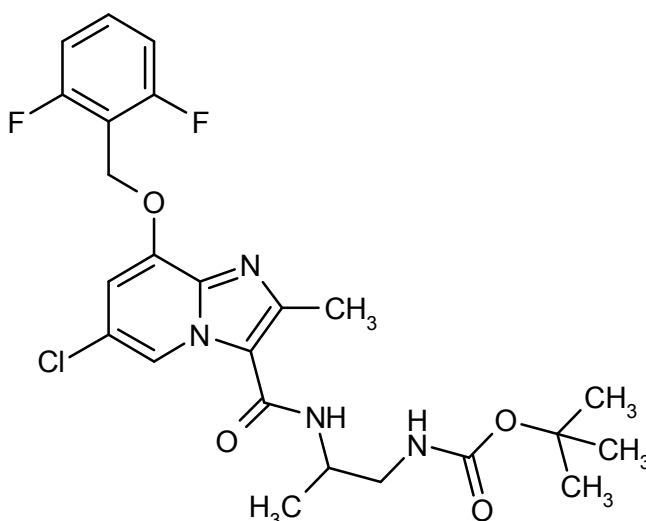
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,12$  min

EM (ES pos):  $m/z = 573$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32$  (s, 9H), 2,59 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 2H), 5,15 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,36-7,51 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

### Ejemplo 119A

{2-[[{6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]propil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



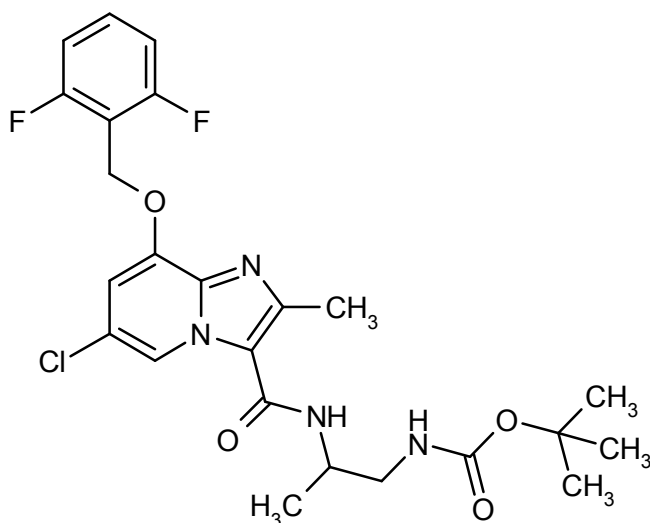
227 mg del Ejemplo 87A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol, caudal 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento del enantiómero A: 74 mg (>99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 4,66$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal: 1,0 ml/min; 25 °C; detección: 230 nm].

### Ejemplo 120A

{2-[[{6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]propil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



227 mg del Ejemplo 87A se separaron en los enantiómeros en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol, caudal 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

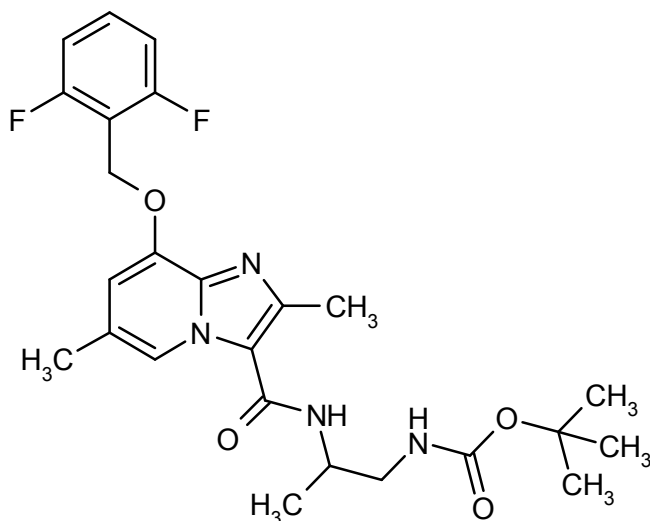
Rendimiento del enantiómero B: 58 mg (>99% ee)

- 5 Enantiómero B:  $R_t$  = 5,90 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 25 °C; detección: 230 nm].

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,13 (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,71 (s, 1H).

#### Ejemplo 121A

- 10 {2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



215 mg del Ejemplo 88A se separaron en los enantiómeros en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

- 15 El enantiómero A (aún contaminado) se disolvió en 0,5 ml de metanol y 2,5 ml de éter terc-butil-metílico y se volvió a purificar [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 25 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

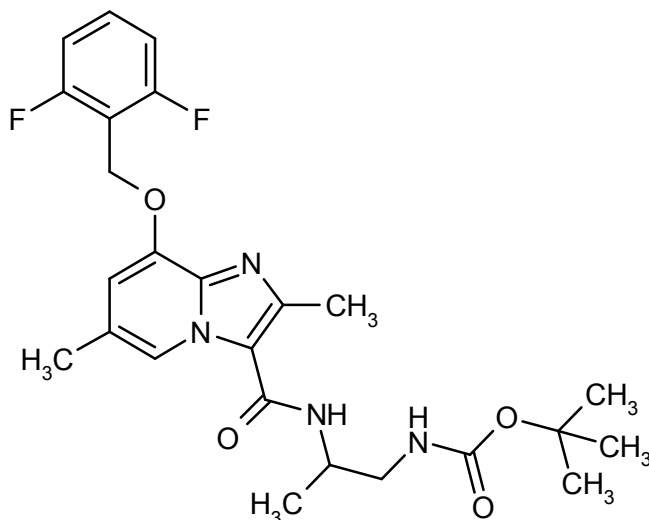
Rendimiento del enantiómero A: 48 mg (>99% ee)

- 20 Enantiómero A:  $R_t$  = 7,48 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 122A

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]propil}carbamato de *ent*-terc-butilo

(enantiómero B)



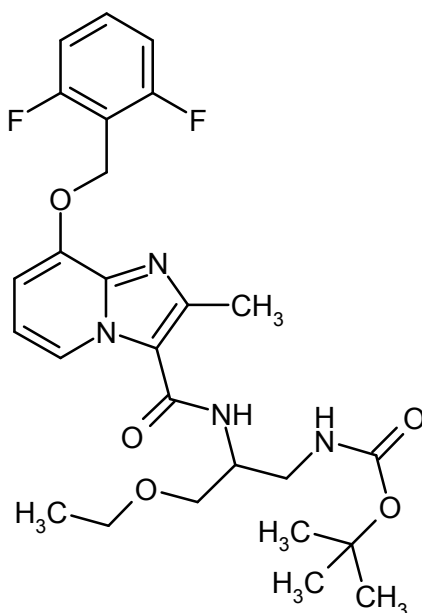
215 mg del Ejemplo 88A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento del enantiómero B: 67 mg (>99% ee)

Enantiómero B: 11,28 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 123A

10 {2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-etoxipropil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



211 mg del Ejemplo 110A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

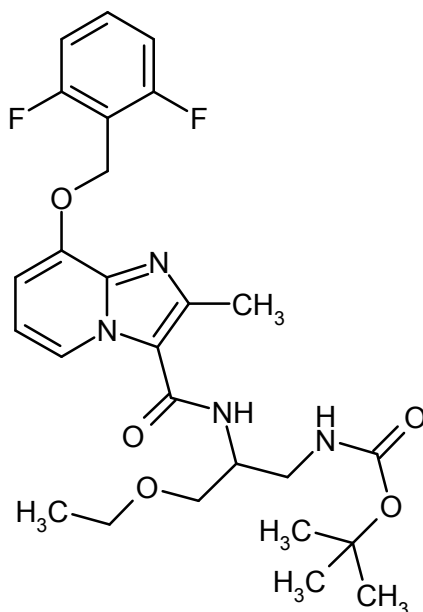
15 Rendimiento del enantiómero A: 84 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 7,56$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 124A

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-etoxipropil}carbamato de *ent*-terc-

butilo (enantiómero B)



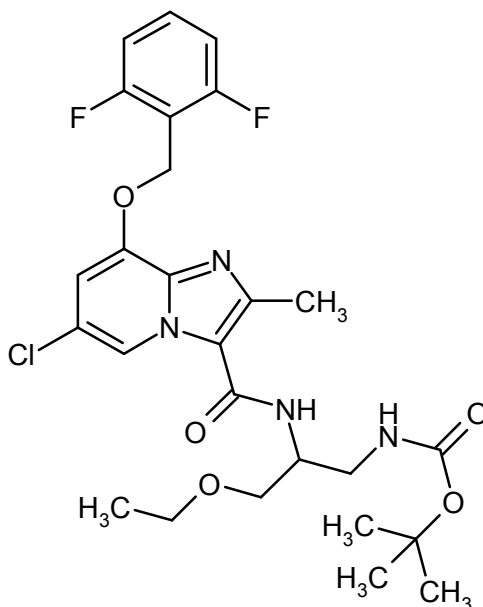
211 mg del Ejemplo 110A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

5 Rendimiento del enantiómero B: 82 mg (99% ee)

Enantiómero B:  $R_t = 9,71$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 125A

10 {2-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-3-etoxipropil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



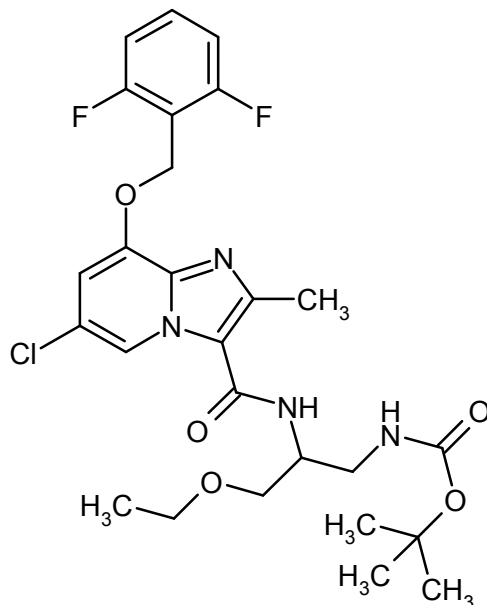
270 mg del Ejemplo 111A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm]. Rendimiento del enantiómero A: 114 mg (99% ee)

15 Enantiómero A:  $R_t = 4,66$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].



**Ejemplo 126A**

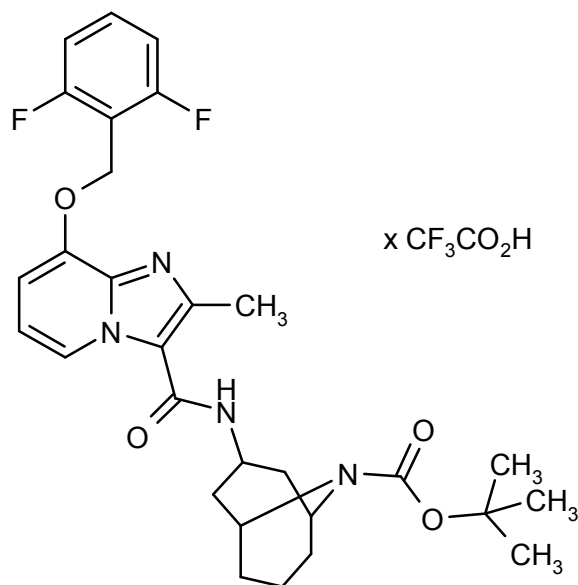
{2-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-etoxipropil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



- 5 270 mg del Ejemplo 111A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm]. Rendimiento del enantiómero B: 118 mg (99% ee)  
Enantiómero B:  $R_t$  = 6,75 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

**10 Ejemplo 127A**

Trifluoroacetato 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-carboxilato de terc-butilo



- 15 400 mg (1,07 mmol) de clorhidrato de cloruro de (8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo (Ejemplo 22A) se cargaron inicialmente en 40 ml de THF seco. Luego se añadieron 309 mg (1,29 mmol) de 3-amino-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-carboxilato de terc-butilo y 554 mg (4,29 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 620

mg del compuesto del título (88% d. t.).

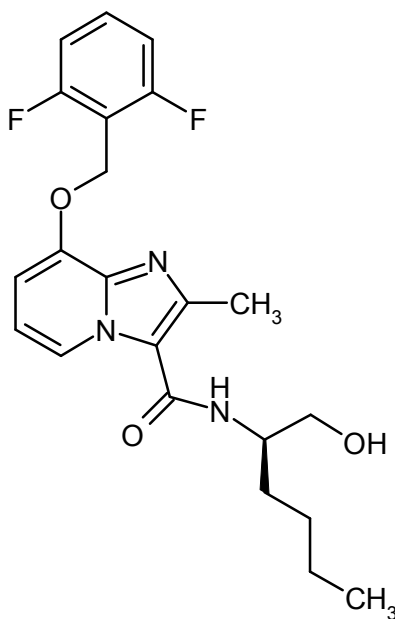
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,07$  min

EM (ES pos):  $m/z = 541$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,40$  (s, 9H), 1,62-1,79 (m, 7H), 1,81-2,06 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,78-4,90 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,25 (t, 3H), 7,41 (s. a., 1H), 7,60 (quint, 1H), 8,09 (s. a., 1H), 8,63 (d, 1H).

### Ejemplo 128A

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

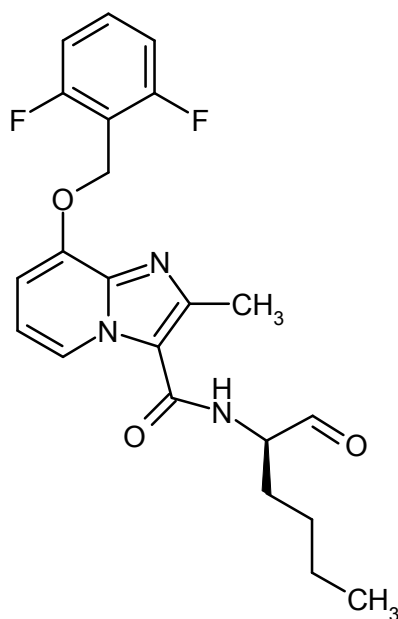


10 2 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 3A, 6,28 mmol, 1 equivalente), 2,2 g de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU; 6,9 mmol, 1,1 equivalentes) y 3,45 ml de 4-metilmorfolina (31,4 mmol, 5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 15 ml de diclorometano y 10 ml de DMF. A temperatura ambiente se añadieron 810 mg de (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol (6,9 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla luego se diluyó con diclorometano y se ajustó a pH 4 con agua y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las

15 fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 1066 mg (41% d. t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 418,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,23 – 1,70 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,39 – 3,54 (m, 2H), 3,92 – 4,02 (m, 1H), 4,74 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,53 (d, 1H).

### Ejemplo 129A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-oxohexan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



1,14 g de peryodinato de Dess-Martin (2,7 mmol, 1,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 25 ml de diclorometano y se añadieron a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  0,145 ml de piridina (1,8 mmol, 1 equivalente) y 750 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 3A, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N con enfriamiento en hielo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 899 mg (aproximadamente 70% puro; 90% d. t.) del compuesto objetivo, que no se continuó purificando.

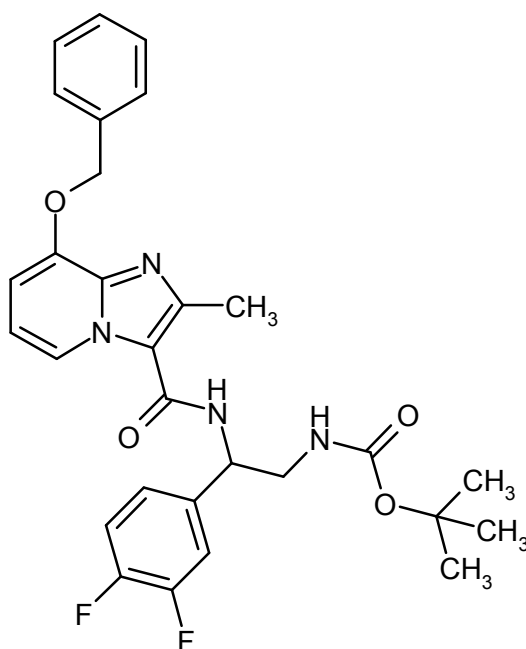
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,00\text{ min}$  [hidrato: 0,83 min]

EM (ES pos):  $m/z = 416,3\text{ (M+H}^+)$  [hidrato: 434,3 (M+H<sup>+</sup>)]

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,87\text{ (t, 3H)}$ , 1,20 – 1,95 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 4,30 – 4,38 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

### Ejemplo 130A

15 [2-({[8-(Benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonyl}amino)-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo



Se añadió [2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (material de partida 60A, 19,96 mmol, 1,15

equivalentes) a 4,90 g de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 30A, 17,36 mmol, 1 equivalente), 6,13 g de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 19 mmol, 1,1 equivalentes) y 9,5 ml de *N*-metilmorfolina (8,78 g, 86,8 mmol, 5 equivalentes) en 110 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se vertió en 800 ml de agua y se extrajo con 800 ml y 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 300 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró hasta aproximadamente 15 ml. El residuo se trituró con 90 ml de éter terc-butilmetílico, se retiró por filtración, se lavó con 30 ml de éter terc-butilmetílico y luego con *n*-pentano y se secó al vacío. Esto dio 7,30 g (75% d. t.) del compuesto del título.

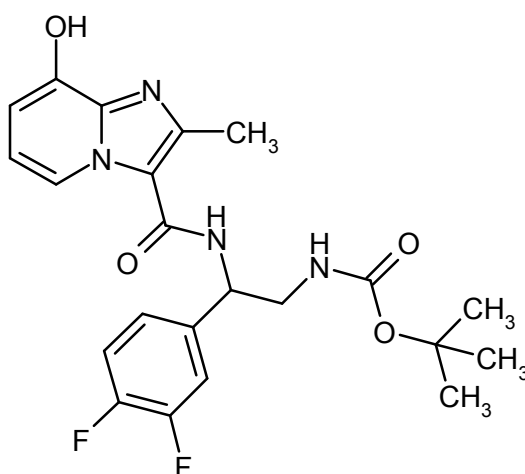
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,06$  min

EM (ES pos):  $m/z = 537,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta =$  ppm 1,33 (s, 9 H), 2,61 (s, 3 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,84 - 6,95 (m, 2 H), 7,08 (t, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,43 (m, 7 H), 8,20 (d, 2 H), 8,52 (d, 2 H).

### Ejemplo 131A

[2-(3,4-Difluorofenil)-2-[[8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]etil]carbamato de *ent*-terc-butilo



6,90 g de [2-[[8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo 130A, 12,8 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 207 ml de una mezcla 1:1:1 de etanol/THF/diclorometano y se añadieron 0,69 g de paladio sobre carbono activo al 10%. La mezcla se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente y a presión normal. Luego se añadieron 500 ml de diclorometano y la mezcla de reacción a 40 °C se retiró por filtración sobre gel de sílice, se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida. Esto dio 5,20 g (83% d. t.; pureza del 92%) del compuesto del título.

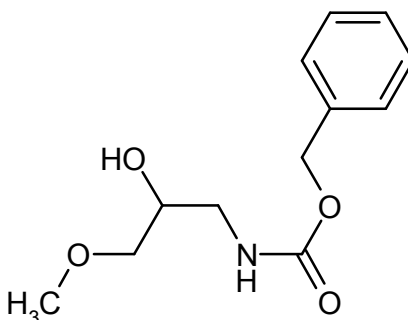
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,84$  min

EM (ES pos):  $m/z = 447,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta =$  1,33 (s, 9 H), 2,63 (s, 3 H), 5,10 - 5,22 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,80 (t, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 2 H), 8,18 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

### Ejemplo 132A

(2-Hidroxi-3-metoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo



5,0 g (47,6 mmol) de *rac*-1-amino-3-metoxipropan-2-ol se cargaron inicialmente en THF (158 ml) y se añadieron 7,36 ml (52,3 mmol) de bencilclorocarbonato, 24,85 ml (142,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,16 g (9,5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron 3,7 ml

(26,2 mmol) de bencilclorocarbonato y luego 15 ml de DMF a la solución de reacción y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla luego se lavó con agua, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró. La fase acuosa se concentró, el residuo se aceptó en acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró. Ambas fracciones se combinaron y se purificaron por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol: 100:0 a 10:1). Esto dio 12,16 g (81% d. t., pureza del 76%) del compuesto objetivo.

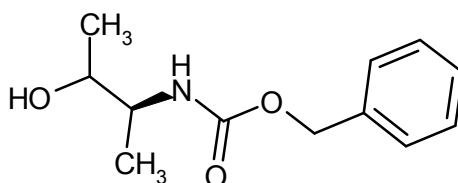
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,68$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 240$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,90 - 2,98$  (m, 1H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,18 - 3,28 (m, 5H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H).

### Ejemplo 133A

[(2S)-3-Hidroxiбутан-2-il]carbамато de бencilo



En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 810 mg de bencil-[(2S)-3-oxobutan-2-il]carbамато (Ejemplo 150A, 3,7 mmol, 1 equivalente) en 12 ml de THF seco y se añadieron a 0° C 12 ml de metanol y 208 mg de borohidruro de sodio (5,5 mmol, 1,5 equivalentes). Después de 2 h a 0 °C, la mezcla se concentró, se añadieron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Esto dio 777 mg (90% d. t.) del compuesto del título.

Mezcla diastereomérica en la relación 2:1

Diastereómero principal:

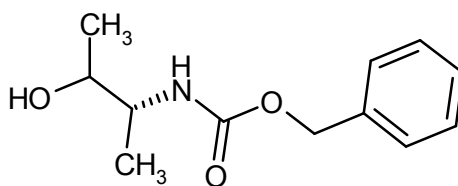
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

EM (ES pos):  $m/z = 224,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01$  (m, 6 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 5 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

### Ejemplo 134A

[(2R)-3-Hidroxiбутан-2-il]carbамато de бencilo



En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 885 mg de [(2R)-3-oxobutan-2-il]carbамато de бencilo (Ejemplo 151A, 4 mmol, 1 equivalente) en 13 ml de THF y 13 ml de metanol y se hicieron reaccionar con 227 mg de borohidruro de sodio (6 mmol, 1,5 equivalentes) análogamente al Ejemplo 133A y se elaboraron. Esto dio 830 mg (92% d. t.) del compuesto del título.

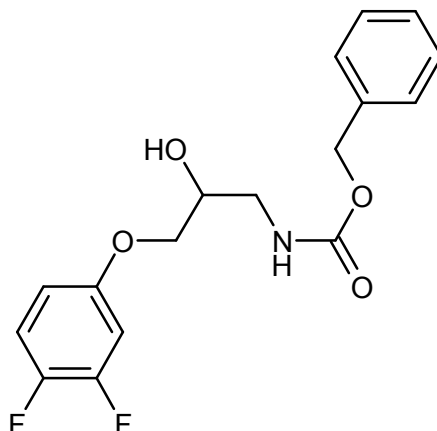
Mezcla diastereomérica en la relación 2:1

Diastereómero principal:

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

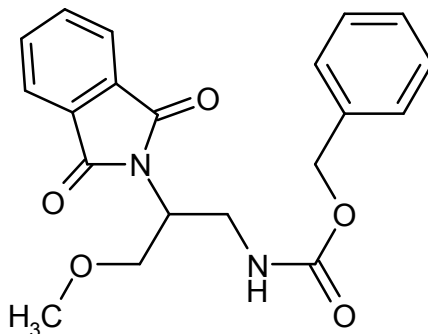
EM (ES pos):  $m/z = 224,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01$  (m, 6 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 5 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

**Ejemplo 135A**[3-(3,4-Difluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]carbamato de *rac*-bencilo

5 1 g de *rac*-1-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)propan-2-ol (4,9 mmol, 1 equivalente) se disolvió en 16 ml de THF y se añadieron 0,76 ml de cloroformiato de bencilo (0,9 g, 5,4 mmol, 1,1 equivalentes) y luego 2,6 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 g, 14,8 mmol, 3 equivalentes) y 0,12 g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 2 ml de DMF y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo luego se aceptó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Esto dio 2,2 g (96% d. t., pureza del 73%) como un producto en

10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,00$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 338,2$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 136A**15 [2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-metoxipropil]carbamato de *rac*-bencilo

20 12,10 g (38,4 mmol, al 76%) de (2-hidroxi-3-metoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 132A), 6,79 g (46,1 mmol) de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 15,12 g (57,7 mmol) de trifenilfosfina en THF (158 ml) se cargaron inicialmente en THF (158 ml). Se añadieron gota a gota 11,4 ml (57,7 mmol) de éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico y la mezcla luego se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 3:0 a 2:1). Las fracciones de producto se concentraron. Esto dio 14,84 g (97% d. t., pureza del 93%) del compuesto objetivo.

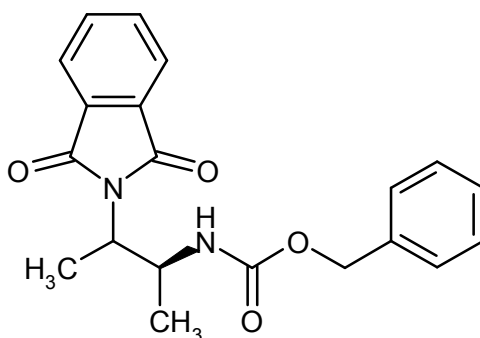
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,95$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,22$  (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,63 (dd, 1H), 3,80 (t, 1H), 4,37 - 4,47 (m, 1H), 4,94 - 4,98 (m, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 5H), 7,56 (t, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 4H).

**Ejemplo 137A**

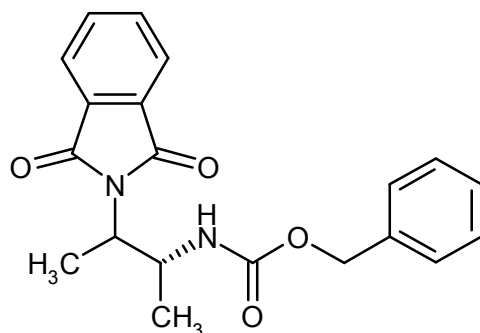
[(2S)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butan-2-il]carbamato de bencilo



5 En atmósfera de argón, se disolvieron 0,72 g de bencil-[(2S)-3-hidroxiбутан-2-il]carbamato (Ejemplo 133A, 3,3 mmol, 1 equivalente), 0,57 g de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,9 mmol, 1,2 equivalentes) y 1,3 g de trifenilfosfina (4,9 mmol, 1,5 equivalentes) en 15 ml de THF y se añadieron a temperatura ambiente 1,1 g de di-terc-butil-(E)-diazén-1,2-dicarboxilato (DIAD, 4,9 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 2 gotas de agua y Extrelut® y la mezcla se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g) (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 5% a 100%). El producto en bruto obtenido se dejó durante la noche en una mezcla de 5 ml de metanol y 1 ml de agua. El sólido obtenido se retiró por filtración, se lavó con un poco de mezcla de metanol y agua y se secó al vacío. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio un total de 692 mg (53% d. t., pureza del 87%) del compuesto del título (mezcla diastereomérica en una proporción de aproximadamente 4:1).  
 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 353,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 138A

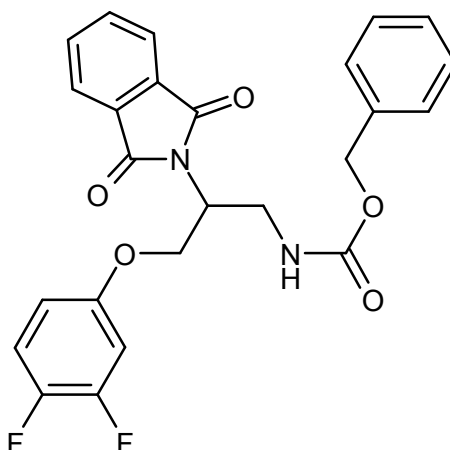
15 [(2R)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butan-2-il]carbamato de bencilo



20 En atmósfera de argón, se hicieron reaccionar 0,82 g de [(2R)-3-hidroxiбутан-2-il]carbamato de bencilo (Ejemplo 134A, 3,3 mmol, 1 equivalente) con 0,57 g de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ftalimida, 3,9 mmol, 1,1 equivalentes) análogamente al Ejemplo 137A. Esto dio 1,25 g (72% d. t.; pureza del 75%) del compuesto del título (relación diastereomérica aproximadamente 3:1).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 353,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 139A

[3-(3,4-Difluorofenoxi)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]carbamato de bencilo



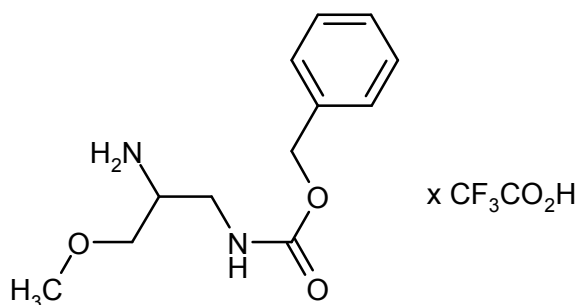
2,2 g de [3-(3,4-difluorofenoxy)-2-hidroxiopropil]carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 135A, 6,5 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar con 1,2 g de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ftalimida, 7,8 mmol, 1,2 equivalentes) y se elaboraron análogamente al Ejemplo 137A. Esto dio 1,78 g (54% d. t.; pureza del 93%) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,17$  min

EM (ES pos):  $m/z = 467,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 140A

Trifluoroacetato (2-amino-3-metoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo



10 Se añadieron 123 ml (1,43 mol) de metilamina (al 40% en agua) a 14,13 g (35,7 mmol, 93% puro) de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-metoxipropil]carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 136A). La mezcla de reacción se agitó durante 35 min a 60 °C en un recipiente cerrado. Luego la mezcla se concentró y se aceptó tres veces en metanol y se volvió a concentrar y el residuo se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto aún contaminada se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 9,7 g (69,5% d. t., pureza del 90%) del compuesto objetivo.

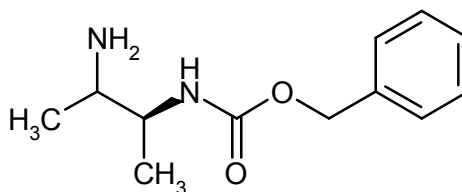
15 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,46$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 239$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,18 - 3,58$  (m, 8H, superpuesto por señal de agua), 5,05 (s, 2H), 7,29 – 7,40 (m, 5H), 7,48 (t, 1H), 7,82 - 8,01 (s. a., 2H).

#### 20 Ejemplo 141A

[(2S)-3-Aminobutan-2-il]carbamato de bencilo



600 mg de [(2S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butan-2-il]carbamato de bencilo (Ejemplo 137A, 1,7 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 10 ml de metanol y se añadieron a temperatura ambiente con 2,9 ml de solución acuosa al 40% de metilamina (2,6 g, 34 mmol, 20 equivalentes). La mezcla se dejó reposar durante la noche a

25



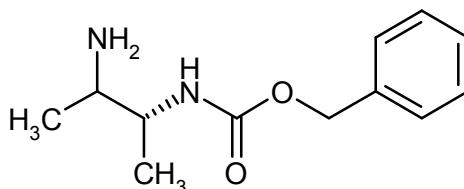
temperatura ambiente y luego se añadió Extrelut® y la mezcla se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice (Biotage Isolera SNAP Cartridge KP-Sil 25 g, fase móvil: diclorometano/metanol 95:5 a 0:100). Esto dio 293 mg (43% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,49$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 223,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 142A

[(2R)-3-Aminobutan-2-il]carbamato de bencilo



10 1,2 g de [(2R)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butan-2-il]carbamato de bencilo (Ejemplo 138A, 3,4 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar y se elaboraron análogamente al Ejemplo 141A. El producto en bruto obtenido se volvió a purificar después de la cromatografía en gel de sílice por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 147 mg (19% d. t.) del compuesto del título (relación diastereomérica aproximadamente 3:1).

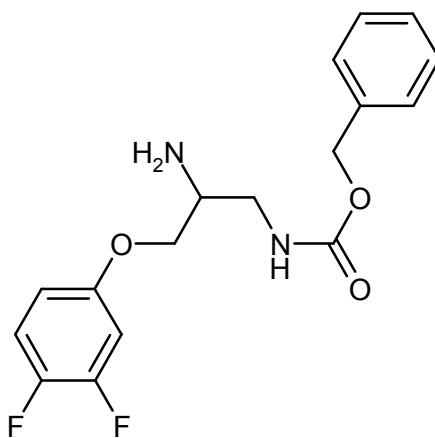
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,48$  min

EM (ES pos):  $m/z = 223,1$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90$  (d, 3 H), 0,99 (d, 3 H), 1,4 (s. a., 2 H); 2,63 - 2,80 (m, 1 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H; parcialmente superpuesto por señal de agua); 5,01 (s, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 7,25 - 7,44 (m, 5 H).

#### Ejemplo 143A

[2-Amino-3-(3,4-difluorofenoxi)propil]carbamato de *rac*-bencilo



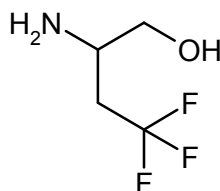
20 1,8 g de [3-(3,4-difluorofenoxi)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 139A) se disolvieron en 25 ml de etanol, se añadieron 4,8 ml de solución acuosa al 40% de metilamina (56 mmol, 15 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 4,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo luego se cromatografió en gel de sílice (Biotage Isolera; fase móvil: gradiente de diclorometano/metanol). Esto dio 600 mg (45% d. t.; pureza del 93%) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

EM (ES pos):  $m/z = 337,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Material de partida 144A

*rac*-2-Amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol



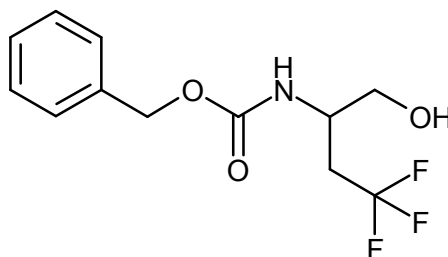
12,9 ml de solución 2 M de borohidruro de litio en THF (25,8 mmol, 2,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 20 ml de THF, se añadieron 6,5 ml de clorotrimetilsilano (51,1 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron en porciones 2,0 g de *rac*-clorhidrato de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (10,3 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota 20,4 ml de metanol y se concentró la mezcla después de terminada la adición. El residuo se mezcló con 12 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido de potasio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 1,58 g (96% d. t.; pureza del 90%) del compuesto del título.

EM (procedimiento 10):  $m/z = 144,0$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,54$  (s. a., 2 H), 1,97 - 2,15 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 3,24 (d, 2 H), 4,78 (s. a., 1 H).

#### Material de partida 145A

(4,4,4-Trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



A temperatura ambiente, se añadieron 0,38 ml de solución acuosa al 50% de carbonato de potasio (1,7 mmol, 0,68 equivalentes) y 0,54 ml de cloroformiato de bencilo (3,8 mmol, 1,5 equivalentes) a 400 mg de *rac*-2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (Ejemplo 144A, 2,5 mmol, pureza de aproximadamente el 90%, 1 equivalente) en 36 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se añadieron otros 0,11 ml de cloroformiato de bencilo (0,76 mmol, 0,3 equivalentes) y 0,08 ml de solución acuosa al 50% de carbonato de potasio (0,35 mmol, 0,14 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Después de concentración a presión reducida, el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto en bruto obtenido se aceptó en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 490 mg (70% d. t.) del compuesto del título.

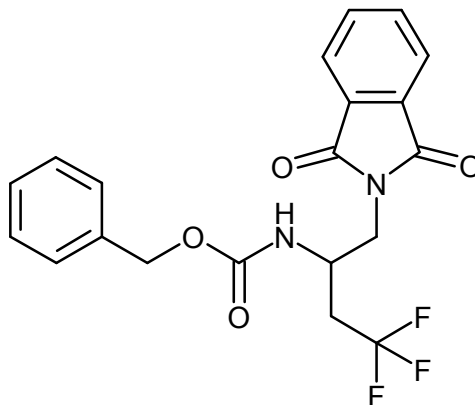
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,81$  min

EM (ES pos):  $m/z = 278,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,20 - 2,38$  (m, 1 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 3,28 - 3,42 (m, 2 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 4,96 - 5,08 (m, 3 H), 7,26 - 7,39 (m, 5 H).

#### Material de partida 146A

[1-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]carbamato de *rac*-bencilo



En atmósfera de argón se disolvieron 1,58 g de (4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 145A, 5,70 mmol, 1 equivalente), 0,84 g de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ftalimida, 5,70 mmol, 1 equivalente) y 2,24 g de trifetilfosfina (8,54 mmol, 1,5 equivalentes) en 28 ml de THF y se añadieron a temperatura ambiente 1,84 g de di-*tert*-butil-(*E*)-diazén-1,2-dicarboxilato (DIAD, 8,54 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó durante 30 min a

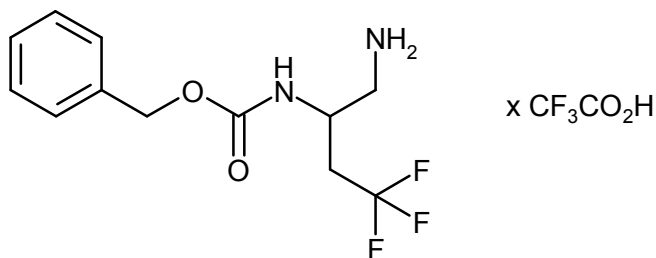
temperatura ambiente y luego se añadió una mezcla de agua / acetonitrilo. La purificación por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) proporcionó 1,92 g (79% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,08$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 407,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Material de partida 147A

Trifluoroacetato de (1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



10 1,86 g de [1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 146A, 4,35 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 15,0 ml de solución acuosa al 40% de metilamina (174 mmol, 40 equivalentes) y se agitaron durante 30 min a 60 °C en un matraz cerrado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó luego por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 1,25 g (74% d. t.) del compuesto del título.

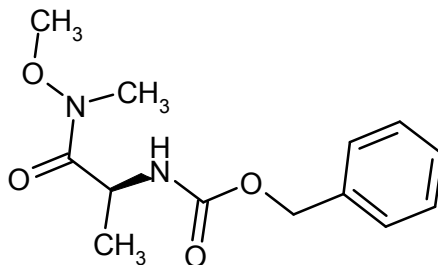
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

15 EM (ES pos):  $m/z = 277,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,57 - 2,71$  (m, 1 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 7,27 - 7,42 (m, 5 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,88 - 8,08 (s. a., 3 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

#### Ejemplo 148A

20 {(2S)-1-[Metoxi(metil)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



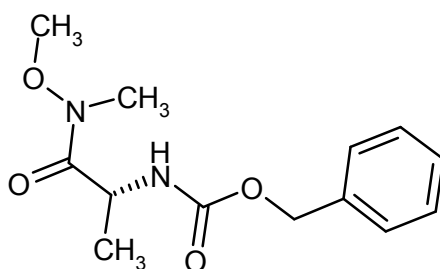
25 En atmósfera de argón se disolvieron 2 g de N-[(benciloxi)carbonil]-L-alanina (9 mmol, 1 equivalente) en 30 ml de THF y después de la adición de 1,9 g (11 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y 3 ml de 4-metilmorfolina (2,7 g, 27 mmol, 3 equivalentes) la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron 0,96 g (9,8 mmol, 1,1 equivalentes) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró, se añadió acetato de etilo al residuo, la mezcla se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró y el residuo se secó a presión reducida. Esto dio 2,25 g (61% d. t.; pureza del 65%) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,82$  min

EM (ES pos):  $m/z = 267,1$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 149A

{(2R)-1-[Metoxi(metil)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo

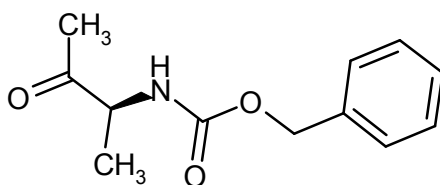


En atmósfera de argón se disolvieron 2 g de N-[(benciloxi)carbonyl]-D-alanina (9 mmol, 1 equivalente) en 30 ml de THF y después de la adición de 1,9 g (11 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y 3 ml de 4-metilmorfolina (2,7 g, 27 mmol, 3 equivalentes) y 0,96 g (9,8 mmol, 1,1 equivalentes) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró, se añadió acetato de etilo al residuo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró y el residuo se secó a presión reducida. Esto dio 2,11 g (64% d. t.; pureza del 61%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,82$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 267,1$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 150A

[(2S)-3-Oxobutan-2-il]carbamato de bencilo



En atmósfera de argón se disolvieron 1000 mg de {(2S)-1-[metoxi(metil)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de bencilo (Ejemplo 148A, 3,8 mmol, 1 equivalente) en 19,5 ml de THF y se enfriaron hasta -78 °C. A esta temperatura se añadieron lentamente 4 ml de solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en 1:3 THF/tolueno (6 mmol, 1,5 equivalentes). Se agitó la mezcla durante 5 min a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron en enfriamiento con hielo 0,27 ml de agua y la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua y solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Esto dio 813 mg (88% d. t.; pureza del 90%) del compuesto del título.

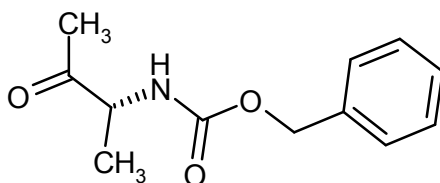
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

EM (ES pos):  $m/z = 222,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,17$  (d, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 4,04 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 5 H), 7,67 (d, 1 H).

#### Ejemplo 151A

[(2R)-3-Oxobutan-2-il]carbamato de bencilo



En atmósfera de argón se disolvieron 1000 mg de {(2R)-1-[metoxi(metil)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato de bencilo (Ejemplo 149A, 3,8 mmol, 1 equivalente) en 19,5 ml de THF y se enfriaron hasta -78 °C. A esta temperatura, se añadieron lentamente 4 ml de solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno 1:3 (6 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla luego se agitó durante 5 min a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron sometidos a enfriamiento con hielo 0,27 ml de agua y la mezcla luego se concentró. Se diluyó el residuo con agua y solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Esto

dio 888 mg (97% d. t.) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

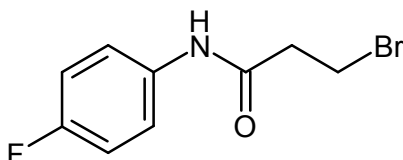
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

EM (ES pos):  $m/z = 222,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,17$  (d, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 7,27 - 7,41 (m, 5 H), 7,68 (d, 1 H).

### Ejemplo 152A

3-Bromo-*N*-(4-fluorofenil)propanamida



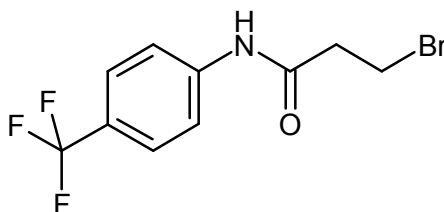
5,75 ml de 4-fluoroanilina (6,65 g, 59,88 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 65 ml de THF, se añadieron a -78 °C 33 ml de solución 2 M de trimetilaluminio en hexano (65,87 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 20 min, calentando lentamente hasta temperatura ambiente. Esta solución se vertió gota a gota a -20 °C a una solución de 6,54 ml (10 g, 59,8 mmol, 1 equivalente) de metil-3-bromopropanoato en 65 ml de THF y luego se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se acidificó a 0 °C cuidadosamente con solución acuosa de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 12,6 g (67% d. t.; pureza del 78%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,83$  min

EM (ES pos):  $m/z = 248,0$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 153A

3-Bromo-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida



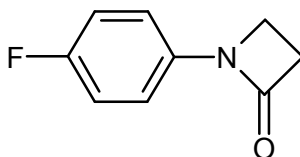
22,3 ml de 4-(trifluorometil)anilina (29 g, 179,6 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar con 19,6 ml (30 g, 179,6 mmol, 1 equivalente) de metil-3-bromopropanoato y se elaboraron análogamente al Ejemplo 152A. El producto en bruto obtenido se purificó luego en una columna de gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Esto dio 20,3 g (37% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,03$  min

EM (ES pos):  $m/z = 296,0$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 154A

1-(4-Fluorofenil)azetidín-2-ona

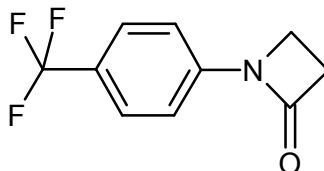


12,60 g de 3-bromo-*N*-(4-fluorofenil)propanamida (Ejemplo 152A, 39,94 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 97,1 ml de diclorometano, se añadieron 11,19 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6, 42,33 mmol, 1,06 equivalentes) y 2,33 g de hidróxido de potasio (41,54 mmol, 1,04 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 0,35 equivalentes de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano y 0,35 equivalentes de hidróxido de potasio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró y se purificó [columna: Reprosil C18, 10  $\mu$ m, Columna Spring 470 x 50 mm; gradiente de acetonitrilo /

agua; caudal: 200 ml/min; 22 °C; longitud de onda: 210 nM]. Esto dio 3,46 g (38% d. t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,77$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 166,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,08$  (t, 2 H), 3,62 (t, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H).

### 5 Ejemplo 155A

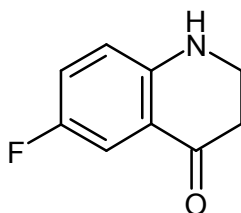
1-[4-(Trifluorometil)fenil]azetidín-2-ona



20,30 g de 3-bromo-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida (Ejemplo 153A, 66,16 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 161 ml de diclorometano, se añadieron 18,54 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6, 70,13 mmol, 1,06 equivalentes) y 3,86 g de hidróxido de potasio (68,81 mmol, 1,04 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. Esto dio 25,0 g (86% d. t.; pureza de aproximadamente el 49%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.  
 15 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,94$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 216,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,14$  (t, 2 H), 3,70 (t, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 7,73 (d, 2 H).

### Ejemplo 156A

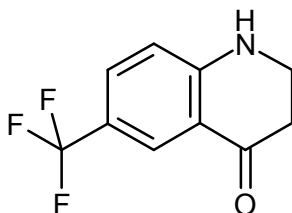
6-Fluoro-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona



20 500 mg de 1-(4-fluorofenil)azetidín-2-ona (Ejemplo 154A, 3,03 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 24 ml de diclorometano, se añadieron a 0 °C 0,5 ml de ácido trifluorometanosulfónico (909 mg, 6,05 mmol, 2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron dos veces más 0,3 equivalentes de ácido trifluorometanosulfónico y después de cada adición la mezcla se agitó durante 30 min.  
 25 Con enfriamiento con hielo, se añadió cuidadosamente solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 284 mg (57% d. t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,69$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 166,1$  (M+H)<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 157A

6-(Trifluorometil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona



35 18,77 g de 1-[4-(trifluorometil)fenil]azetidín-2-ona (Ejemplo 155A, 42,74 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar y se elaboraron análogamente al Ejemplo 156A. El producto en bruto obtenido se purificó en una columna de gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 7:3 a 5:1). Esto dio 1,75 g (16% d. t.; pureza del 86%) del compuesto del título.

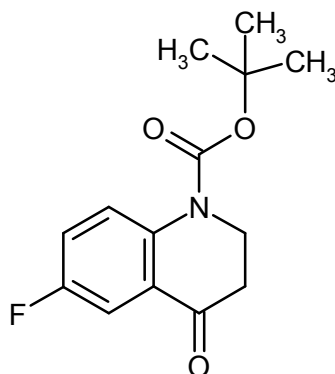
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,89$  min

EM (ES pos):  $m/z = 216,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,59$  (t, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 7,53 (dd, 2 H), 7,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 158A

- 5 6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



294 mg de 6-fluoro-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (Ejemplo 156A, 1,78 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 12,8 ml de THF, se añadieron 466 mg de dicarbonato de di-terc-butilo (2,14 mmol, 1,2 equivalentes) y 44 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,36 mmol, 0,2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 1 h y 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron otros 0,2 equivalentes de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó en columna de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Esto dio 394 mg (81% d. t.) del compuesto del título.

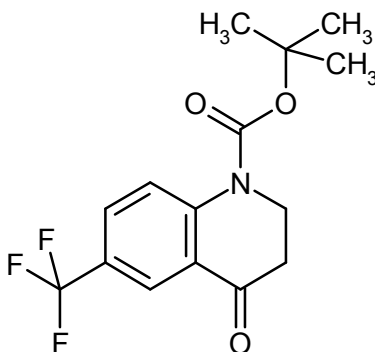
15 CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 2,30$  min

EM (ES pos):  $m/z = 266,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,50$  (s, 9 H), 2,77 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,79 (dd, 1 H).

#### Ejemplo 159A

- 20 4-Oxo-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



1,75 g de 6-(trifluorometil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (Ejemplo 157A, 7,0 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar y se elaboraron análogamente al Ejemplo 158A. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Esto dio 1,72 g (74% d. t.) del compuesto del título.

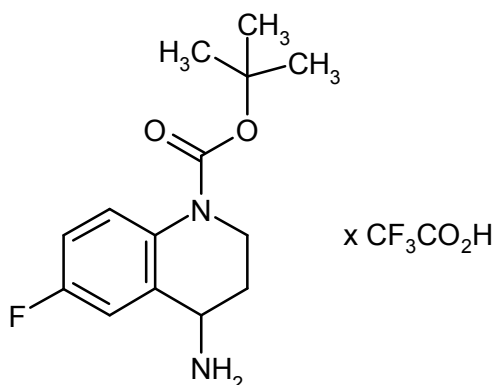
25 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,27$  min

EM (ES pos):  $m/z = 360,0$  (M-H+HCOOH)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,52$  (s, 9 H), 2,83 (t, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 7,89 - 7,95 (m, 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 2 H).

#### Ejemplo 160A

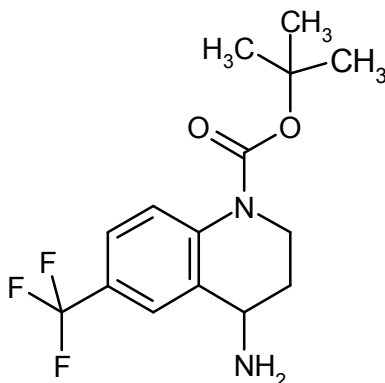
- 30 Trifluoroacetato de 4-amino-6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-terc-butilo



- 295 mg de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 158A, 1,11 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 3,5 ml de etanol, se añadieron 1285 mg de acetato de amonio (16,68 mmol, 15 equivalentes) y 84 mg de cianoborohidruro de sodio (1,33 mmol, 1,2 equivalentes) y se hicieron reaccionar durante 2 min a 130 °C en un horno de microondas. La solución de reacción se concentró y el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 185 mg (43% d. t.) del compuesto del título.
- CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,56$  min
- EM (ES pos):  $m/z = 267,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 161A

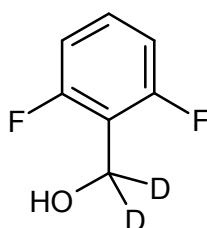
4-Amino-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-terc-butilo



- 1,3 g de 4-oxo-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 159A, 4 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 12,6 ml de etanol y se añadieron 4,6 g de acetato de amonio (59,5 mmol, 15 equivalentes) y 0,3 g de cianoborohidruro de sodio (4,8 mmol, 1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se dividió y cada parte se irradió durante 1 min a 130 °C en un horno de microondas. Luego la mezcla se concentró y el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo: 5/1, luego diclorometano/metanol: 10/1). Esto dio 0,84 g (78% d. t.) del compuesto del título.
- CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,69$  min
- EM (ES pos):  $m/z = 317,1$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 162A

(2,6-Difluorofenil)(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metanol





2,0 g de éster metílico del ácido 2,6-difluorobenzoico (11,6 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente a 0 °C en 40 ml de THF y a esta temperatura se añadieron lentamente 23,2 ml de solución 1 M de deuteruro de litio y aluminio en THF (23,2 mmol, 2 equivalentes). La mezcla se agitó luego durante 45 min y luego se añadieron sucesivamente 1,2 ml de agua, 1,2 ml de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y 2,3 ml de agua. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó bien con THF. El filtrado se concentró y el residuo se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación. Esto dio 1,77 g (104% d. t.) del compuesto del título.

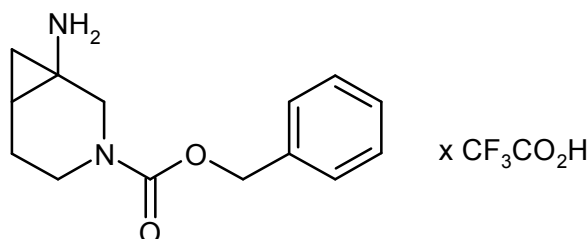
CG-EM (procedimiento 6):  $R_t = 2,38$  min

EM (Elpos):  $m/z = 146,1$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,20$  (s, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,24 - 7,44 (m, 1 H).

### 10 Ejemplo 163A

Trifluoroacetato de 1-amino-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de *rac*-bencilo



530 mg de diclorhidrato de *rac*-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-1-amina (2,86 mmol, 1 equivalente; preparación según Gensini, M.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Es-Sayed, M.; De Meijere, A.; *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, p. 2499 – 2507) se disolvieron en 11,8 ml de 1,4-dioxano y 14,3 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 0,3 ml de cloroformiato de bencilo (366 mg, 2,15 mmol, 0,75 equivalentes) en 8,8 ml de 1,4-dioxano durante 30 min. Luego la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se liberó del 1,4-dioxano a presión reducida y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA/ácido fórmico). Esto dio 428 mg (41% d. t.) del compuesto del título.

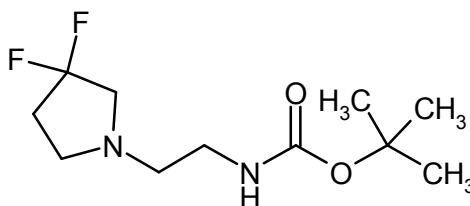
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,55$  min

EM (ES pos):  $m/z = 247,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,58$  (t, 1 H), 1,01 - 1,13 (m, 1 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 1 H), 3,91 - 4,11 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,24 - 7,43 (m, 5 H), 8,28 (s. a., 3 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

### Ejemplo 164A

[2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)etil]carbamato de terc-butilo



900 mg de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (6,27 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 62 ml de acetonitrilo, se añadieron 1475 mg de terc-butil-(2-brometil)carbamato (6,58 mmol, 1,05 equivalente) y luego 3,28 ml de N,N-diisopropiletilamina (2,43 g, 18,81 mmol, 3 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. Luego se añadieron 0,5 equivalentes de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (450 mg, 3,14 mmol) y la agitación de la solución de reacción continuó durante la noche a 80 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 5/1 a acetato de etilo puro). Esto dio 431 mg (28% d. t.) del compuesto del título.

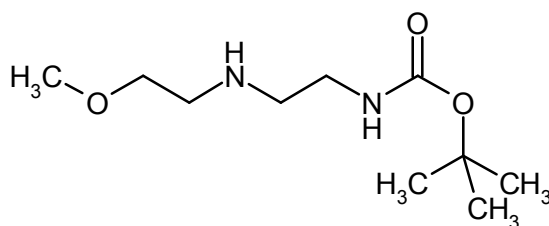
CG-EM (procedimiento 6):  $R_t = 4,81$  min

EM (ES pos):  $m/z = 251,0$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (s, 9 H), 2,13 - 2,27 (m, 2 H), 2,44 (t, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 6,76 (t, 1 H).

### Ejemplo 165A

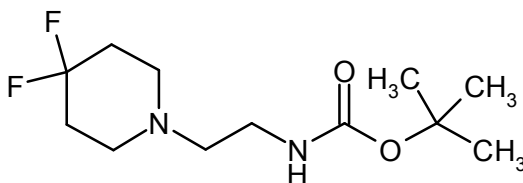
{2-[(2-Metoxietil)amino]etil}carbamato de terc-butilo



- 5 1,57 g de (2-brometil)carbamato de terc-butilo (7,0 mmol, 0,7 equivalentes) se cargaron inicialmente en 98,5 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,87 ml de 2-metoxietilamina (750 mg, 10,0 mmol, 1 equivalente) y 3,5 ml de N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol, 2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (fase móvil: gradiente de diclorometano / metanol: 50:1 a 30:1 a 10:1, luego diclorometano/amoniaco 2 N en metanol: 10:1). Esto dio 1,69 g (99% d. t.; pureza de aproximadamente el 90%) del compuesto del título.  
EM (procedimiento 10, ES pos): m/z = 219,1 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 166A

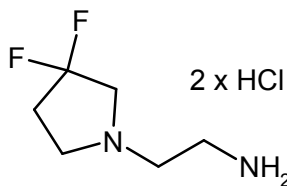
- 10 [2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etil]carbamato de terc-butilo



- 15 0,90 g de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (5,71 mmol, 1 equivalentes) se cargaron inicialmente en 56 ml de acetonitrilo, se añadieron 1,41 g de terc-butil-(2-brometil)carbamato (6,28 mmol, 1,1 equivalentes) y 3 ml de N,N-diisopropiletilamina (2,21 g, 17,13 mmol, 3 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. Se añadieron dos veces 0,4 equivalentes de 2-brometilcarbamato de terc-butilo a la solución de reacción y en cada caso la agitación se continuó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente: ciclohexano/acetato de etilo: 3:1 a acetato de etilo). Esto dio 1,28 g (62% d. t.; pureza del 73%) del compuesto del título.  
CG-EM (procedimiento 6): R<sub>t</sub> = 4,87 min  
20 EM (Elpos): m/z = 191,1 (M-73)<sup>+</sup>  
EM (procedimiento 10, ES pos): m/z = 265,2 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 167A

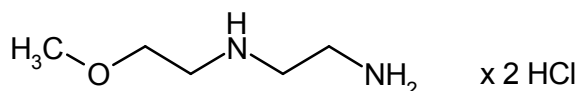
Diclorhidrato de 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanamina



- 25 Se añadieron 8,6 ml de solución 2 N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (17,22 mmol, 10 equivalentes) a 431 mg de [2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 164A, 1,72 mmol, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se retiró por decantación en disolvente, el residuo se agitó tres veces con éter dietílico y el residuo así obtenido se secó a presión reducida. Esto dio 410 mg (99% d. t.; pureza del 93%) del compuesto del título.  
30 EM (procedimiento 10, ES pos): m/z = 151,1 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,07 - 3,23 (m, 2 H), 3,28 - 4,13 (m, 8 H), 8,34 (s. a., 4 H).

### Ejemplo 168A

Diclorhidrato de N-(2-metoxietil)etan-1,2-diamina



Se añadieron 15,5 ml de solución 2 N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (31 mmol, 10 equivalentes) a 750 mg de {2-[(2-metoxietil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 165A, pureza de aproximadamente el 90%, 3,1 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por decantación, el residuo se trituroó tres veces con éter dietílico y el producto así obtenido se secó a presión reducida.

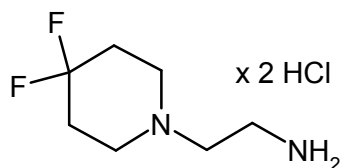
5 Esto dio 482 mg (82% d. t.) del compuesto del título.

EM (procedimiento 10, ES pos): m/z = 119 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,11 - 3,24 (m, 6 H), 3,30 (s, 3 H), 3,61 (t, 2 H), 8,19 (s. a., 3 H), 9,16 (s. a., 2 H).

#### Ejemplo 169A

10 Diclorhidrato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina

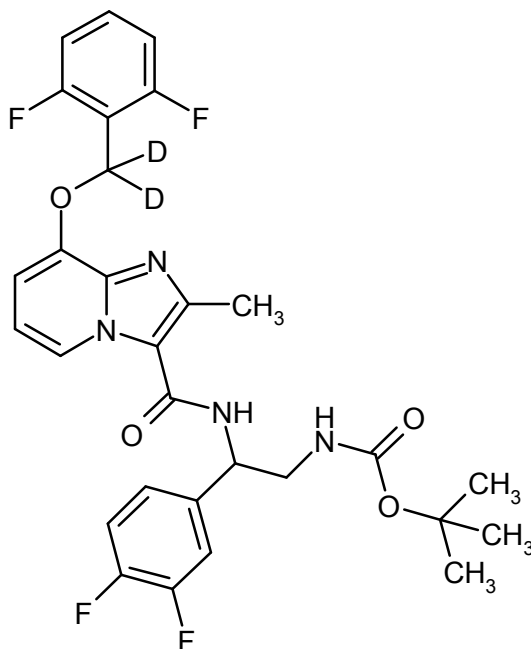


Se añadieron 6,9 ml de solución 2 N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (13,8 mmol, 10 equivalentes) a 500 mg de [2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 166A, 1,38 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se decantó, el residuo se trituroó tres veces con éter dietílico, el éter dietílico se decantó y el producto así obtenido se secó a presión reducida. Esto dio 448 mg (100% d. t.; pureza del 73%) del compuesto del título.

15 EM (procedimiento 10, ES pos): m/z = 165,1 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 170A

20 [2-(3,4-Difluorofenil)-2-[[8-[[[(2,6-difluorofenil)<sup>(2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]carbamato de *ent*-terc-butilo



1222 mg de [2-(3,4-difluorofenil)-2-[[8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo 131A, 2,7 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 16,5 ml de tolueno y se añadieron a temperatura ambiente 600 mg de (2,6-difluorofenil)<sup>(2</sup>H<sub>2</sub>)metanol (Ejemplo 162A, 4,1 mmol, 1,5 equivalentes) y 1148 mg de trifetilfosfina (4,4 mmol, 1,6 equivalentes). Con enfriamiento en baño de hielo, se añadieron después 12 ml de THF y 0,9 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (942 mg, 4,4 mmol, 1,6 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se dejó reposar durante a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido se separó en una columna de gel de sílice (Biotage Isolera SNAP-Cartridge KP-Sil 100 g; fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo: 12 % a 100 %) y luego se re-purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio

25  
30

255 mg (16% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,11$  min

EM (ES pos):  $m/z = 575,3$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32$  (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 3,37 - 3,46 (m, 1 H), 5,12 - 5,19 (m, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H), 7,36 - 7,51 (m, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

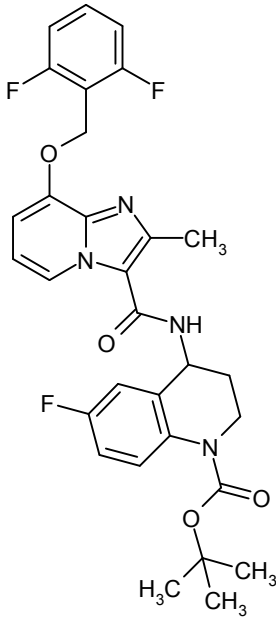
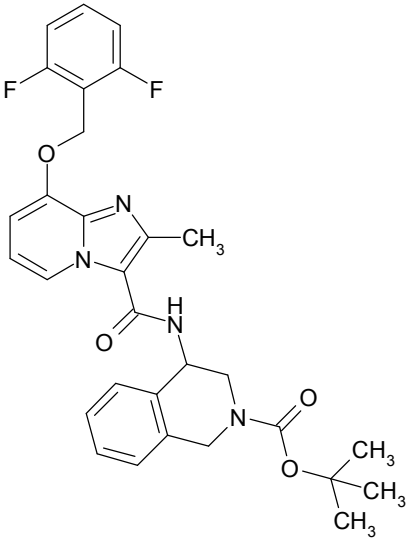
Análogamente al Ejemplo 34A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 10A haciendo reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A con las correspondientes aminas comercialmente disponibles en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 2.

- 10 Preparación de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la solución de reacción y el precipitado formado se agitó durante otras 0,5-1,0 h, se retiró por filtración, se lavó con agua y durante la noche se secó a alto vacío. De modo alternativo, el precipitado o la mezcla de reacción se purificó adicionalmente directamente por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) y durante la noche se secó a alto vacío. Si se requiere, las fracciones de producto se extrajeron en acetato de etilo o diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.
- 15

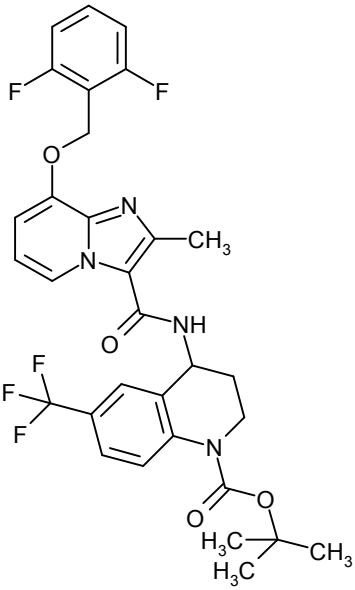
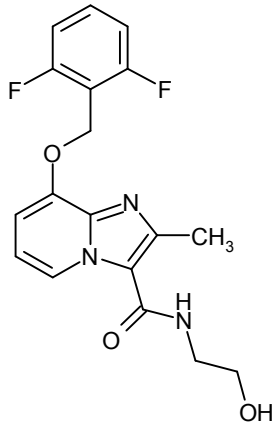
Tabla 10A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
171A	<p>Trifluoroacetato de {4-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de terc-butilo</p> <p>x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(89% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,16</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 503,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

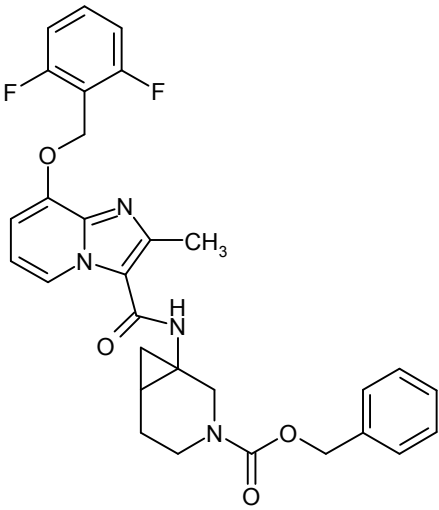
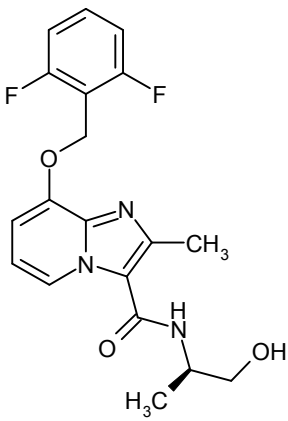
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
172A	<p>4-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(75% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,16</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 567,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
173A	<p>4-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(72% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,07</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 549,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

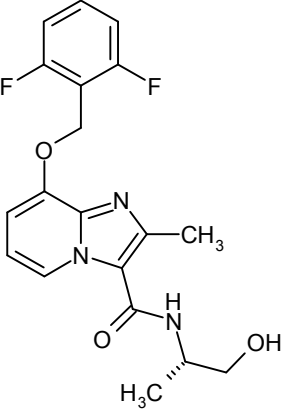
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
174A	<p>4-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(54% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,28</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 617,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
175A	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-(2-hidroxiethyl)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(79% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,57</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 362,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 3,35 - 3,41</math> (m, 2 H), <math>3,50 - 3,59</math> (m, 2 H), <math>4,77</math> (t, 1 H), <math>5,30</math> (s, 2 H), <math>6,93</math> (t, 1 H), <math>7,01</math> (d, 1 H), <math>7,24</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,65</math> (m, 1 H), <math>7,78</math> (t, 1 H), <math>8,63</math> (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>

(continuación)

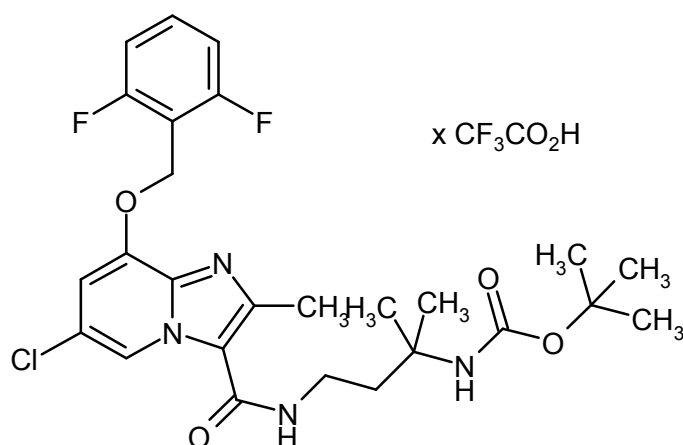
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
176A	<p>1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de <i>rac</i>-bencilo</p>  <p>(84% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,00</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 547,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,53</math> - 0,64 (m, 1 H), 0,97 (dd, 1 H), 1,29 - 1,38 (m, 1 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 3,05 - 3,21 (m, 1 H), 3,42 - 3,68 (m, 2 H), 4,11 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,27 - 7,43 (m, 5 H), 7,51 - 7,64 (m, 1 H), 8,26 (s. a., 1 H), 8,62 (d, 1 H).</p>
177A	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[(2<i>R</i>)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(93% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 0,74</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 376,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
178A	8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (91% d. t.)	CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,74$ min EM (ES pos): $m/z = 376,1$ (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 179A**

Trifluoroacetato de {4-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de terc-butilo



5

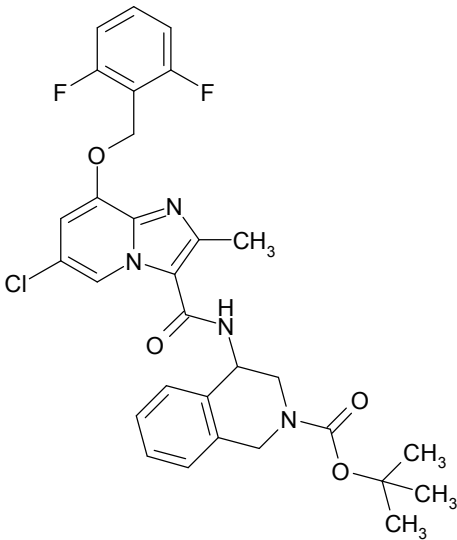
75 mg de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 16A, 0,21 mmol, 1 equivalente), 82 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU, 0,26 mmol, 1,2 equivalentes) y 108 mg de 4-metilmorfolina (1,06 mmol, 5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1,45 ml de DMF. Después de 10 min a temperatura ambiente, se añadieron 56 mg (0,23 mmol, 1,1 equivalentes) de clorhidrato de terc-butil-(4-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido trifluoroacético y la solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 118 mg (84% d. t.) del compuesto del título.

10  
15  
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,43$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 537,0$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

Los ejemplos mostrados en la Tabla 11A se prepararon análogamente al Ejemplo 179A haciendo reaccionar ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 16A) con las correspondientes aminas comercialmente disponibles o preparadas en sí en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 2:

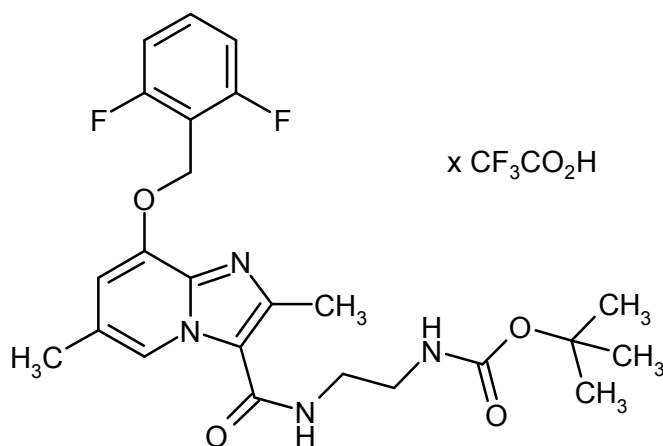


Tabla 11A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
180A	<p>4-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(70% d. t.; pureza del 90%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,38</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 583,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 181A:**

5 Trifluoroacetato de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de terc-butilo



10 60 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A, 0,18 mmol, 1 equivalente), 70 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU, 0,22 mmol, 1,2 equivalentes) y 73 mg de 4-metilmorfolina (0,72 mmol, 4 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1,3 ml de DMF.

15 Después de 10 min a temperatura ambiente, se añadieron 32 mg de (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (0,2 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido trifluoroacético y la solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 93 mg (87% d. t.) del compuesto del título.

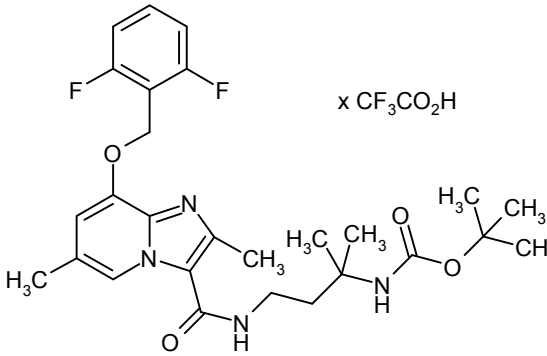
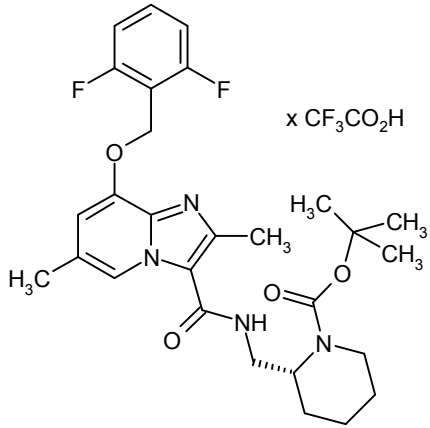
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,88$  min

EM (ES pos):  $m/z = 475,2$  (M+H)<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 181A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 12A haciendo reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A) con las correspondientes aminas comercialmente disponibles o preparadas en sí en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 2:

5

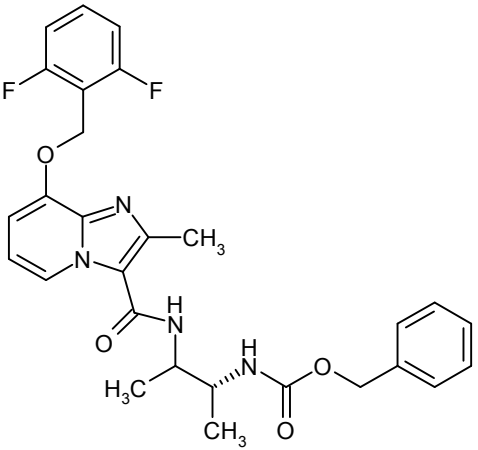
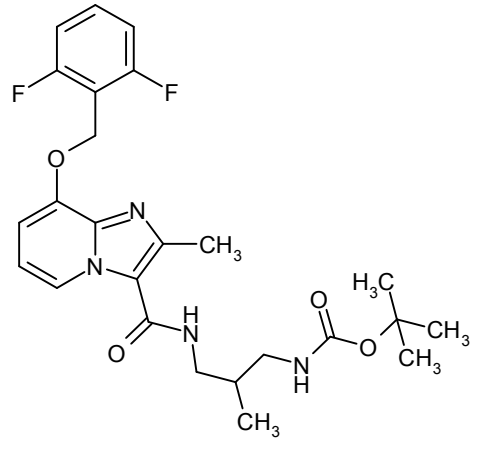
Tabla 12A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
182A	<p>Trifluoroacetato de {4-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato terc-butilo</p>  <p>(53% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,01</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 517,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,23</math> (s, 6 H), 1,37 (s, 9 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,51 (s. a., 1 H), 7,26 (t, 2 H), 7,41 (s. a., 1 H), 7,55 - 7,68 (m, 1 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,53 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
183A	<p>Trifluoroacetato de (2R)-2-[[[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo <sup>1)</sup></p>  <p>(39% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,07</math> min  EM (ES pos): <math>529,3</math> <math>m/z = (M+H)^+</math></p>
<p><sup>1)</sup> reactivo de acoplamiento: HATU</p>		

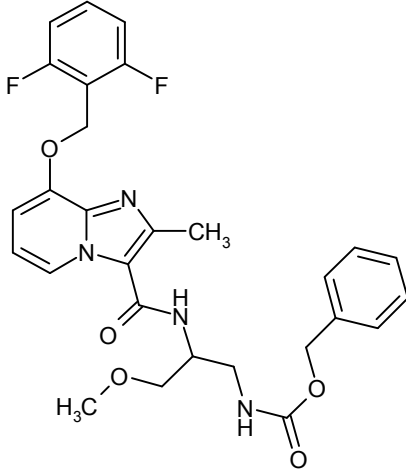
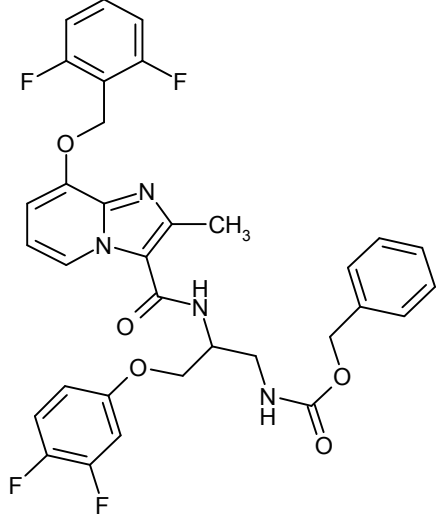
Análogamente al Ejemplo 34A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 13A haciendo reaccionar los correspondientes ácidos carboxílicos con las correspondientes aminas comercialmente disponibles en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 2.

- 5 Elaboración de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la solución de reacción y el precipitado producido se agitó durante otras 0,5-1,0 h, se filtró, se lavó con agua y durante la noche se secó a alto vacío. De modo alternativo, el precipitado o la mezcla de reacción purificó adicionalmente directamente por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) y durante la noche se secó a alto vacío. Si se requiere, las fracciones de producto se extrajeron en acetato de etilo o diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.
- 10

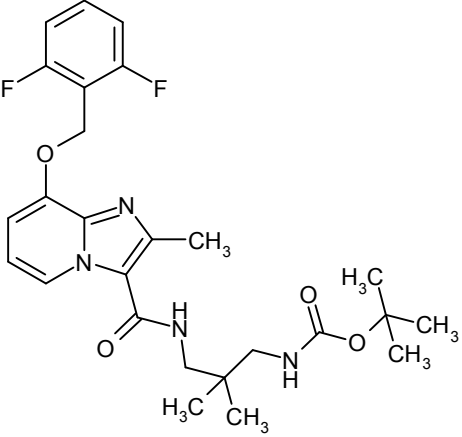
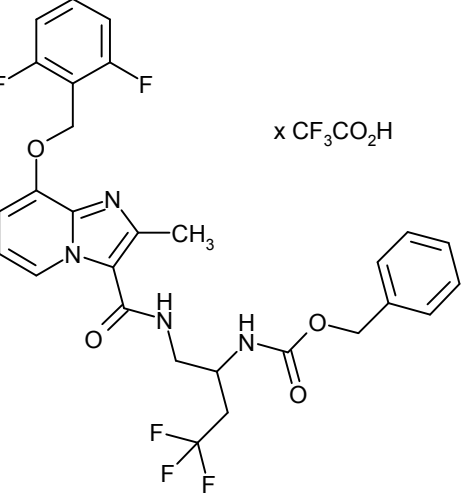
Tabla 13A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
184A	<p>{(2R)-3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]butan-2-il}carbamato de bencilo</p>  <p>(68% d. t.; pureza del 96%) mezcla diastereomérica aproximadamente 3:1)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,94</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 523,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,11</math> (d, 3 H), 1,16 (d, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 3,63 - 3,87 (m, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 4,94 - 5,05 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,88 - 6,94 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,19 - 7,38 (m, 8 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 8,51 - 8,58 (m, 1 H).</p>
185A	<p>{3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2-metilpropil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(61% d. t.; pureza del 96%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,96</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 489,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,86</math> (d, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,87 - 6,96 (m, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 8,63 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
186A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metoxipropil}carbamato de <i>rac</i>-bencilo <sup>1)</sup></p>  <p>(56% d. t.; pureza del 65%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,90</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 539,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
187A	<p>{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-(3,4-difluorofenoxi)propil}carbamato de <i>rac</i>-bencilo <sup>1)</sup></p>  <p>(37% d. t.; pureza del 77%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,13</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 637,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

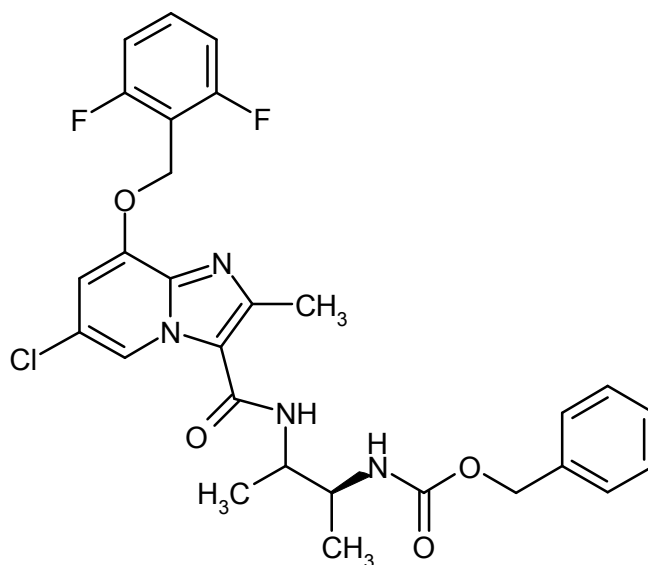
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
188A	<p>{3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2,2-dimetilpropil}carbamato de terc-butilo</p>  <p>(72% d. t.; pureza del 84%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,05</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 503,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,84</math> (s, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 2,80 - 2,86 (m, 2 H), 3,13 (d, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,89 - 7,05 (m, 3 H), 7,17 - 7,32 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H).</p>
189A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de <i>rac</i>-bencilo</p>  <p>x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(96% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,96</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 577,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
190A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato <i>rac</i>-bencilo</p> <p>(89% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,97</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 591,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
<p><sup>1)</sup> La amina se usó en exceso, ya que no se conocía la pureza exacta.</p>		

**Ejemplo 191A**

{(2S)-3-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]butan-2-il}carbamato de bencilo



5

164 mg de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 16A, 0,47 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 1,4 ml de DMF, se añadieron 145 mg de [(2S)-3-aminobutan-2-il]carbamato de bencilo (Ejemplo 141A, 0,65 mmol, 1,4 equivalentes), 230 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,6 mmol, 1,3 equivalentes) y 180,7 mg de N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,4

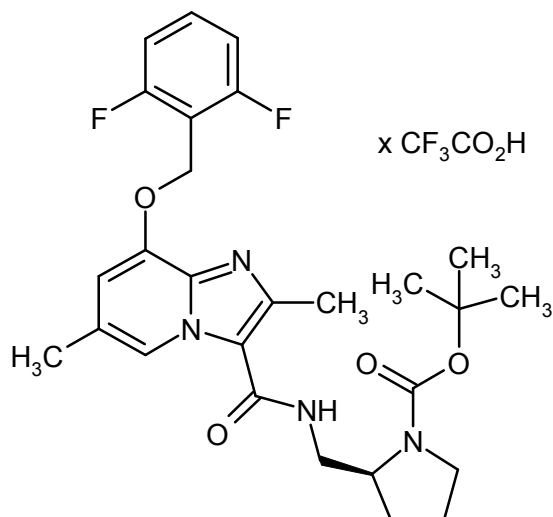
mmol, 3 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió después una gota de agua y el sólido producido se retiró por filtración y se secó al vacío. Esto dio 160 mg (53% d. t.; pureza del 86%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,50$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 557,1$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 192A

Trifluoroacetato de (2S)-2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



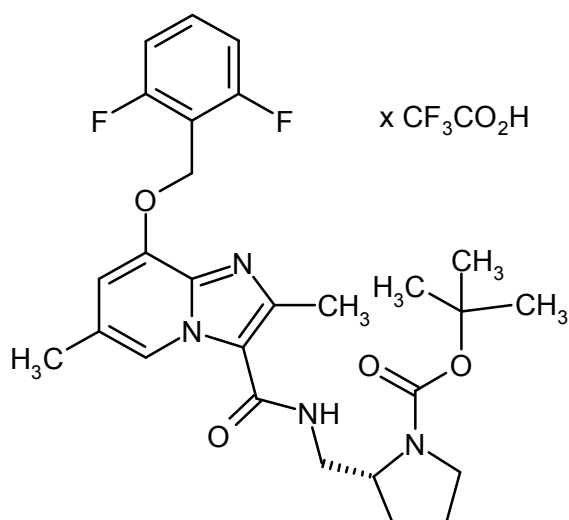
10 75 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A, 0,23 mmol, 1 equivalente), 90 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,24 mmol, 1,05 equivalentes) y 88 mg *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol, 3 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1,4 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 50 mg (0,25 mmol, 1,1 equivalentes) de (2S)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó luego con agua / TFA y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 143 mg (99% d. t.; pureza del 98%) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 515,3$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### 20 Ejemplo 193A

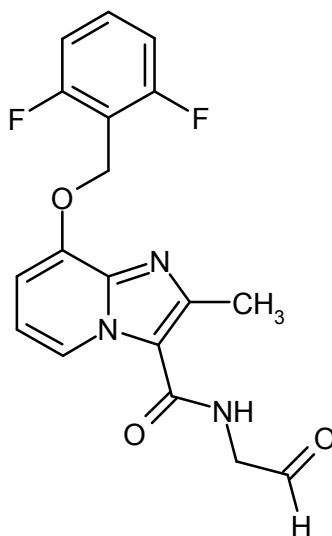
Trifluoroacetato de (2R)-2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 75 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A, 0,23 mmol, 1 equivalente), 90 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,24 mmol, 1,05 equivalentes) y 88 mg de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol, 3 equivalentes) se cargaron inicialmente en 1,4 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 50 mg (0,25 mmol, 1,1 equivalentes) de terc-butil-(2*R*)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 108 mg (76% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 515,3$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 194A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

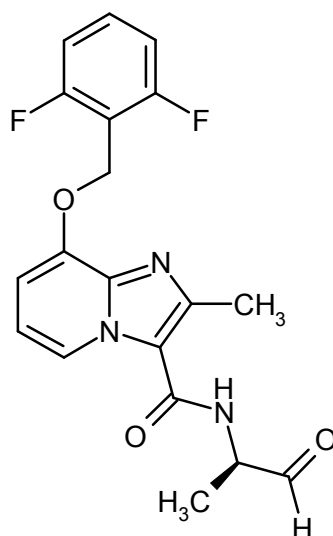


- En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 1,65 g de 1,1,1-triacetoxi-1λ<sup>5</sup>,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin, 3,9 mmol, 1,5 equivalentes) en 20 ml de diclorometano. A -25 °C se añadió lentamente gota a gota una solución de 1 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(2-hidroxi-etil)-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 175A, 2,6 mmol, 1 equivalente) en 32 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche. Luego se diluyó la solución de reacción con aproximadamente 160 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con hidróxido de sodio acuoso 1 N. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 879 mg (47% d. t.; pureza de aproximadamente el 50%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min  
EM (ESneg):  $m/z = 358$  (M-H)<sup>-</sup>

### 25 Ejemplo 195A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-oxopropan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

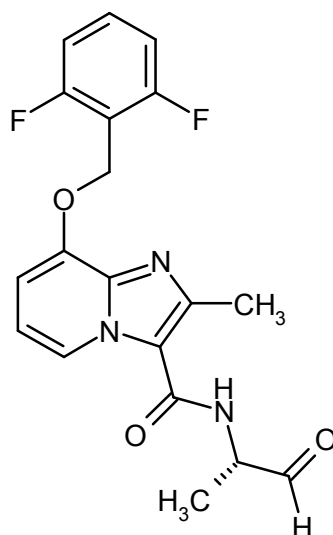




500 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 177A, 1,33 mmol) se oxidaron análogamente al Ejemplo 194A con 847 mg (2,0 mmol) de peryodinato de Dess-Martin con adición de 0,11 ml de piridina (105 mg, 1,33 mmol) y se elaboraron. Esto dio 440 mg (53% d. t.; pureza del 60%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min  
 EM (ESneg):  $m/z = 372,1$  (M-H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 196A

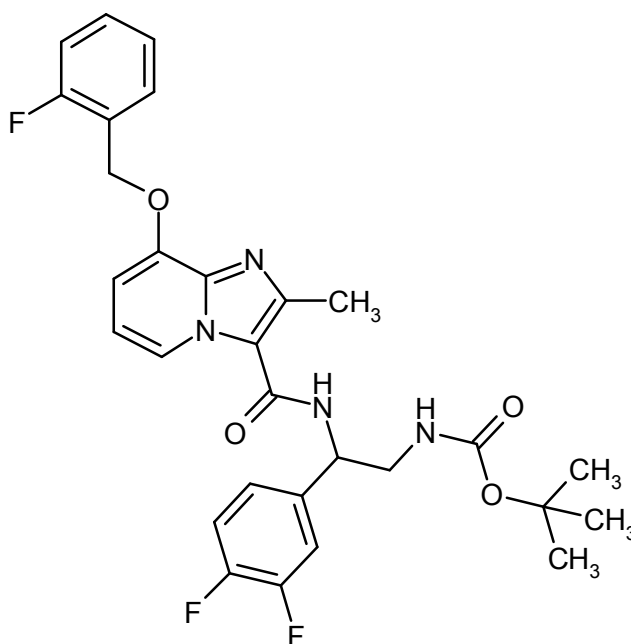
8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*S*)-1-oxopropan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



500 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*S*)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 178A, 1,33 mmol, 1 equivalente) se oxidaron análogamente al Ejemplo 194A con peryodinato de Dess-Martin con adición de 0,11 ml piridina (105 mg, 1,33 mmol, 1 equivalente) y se elaboraron. Esto dio 439 mg (53% d. t.; pureza del 60%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.  
 CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 1,49$  min  
 EM (ESneg):  $m/z = 372,1$  (M-H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 197A

{2-(3,4-Difluorofenil)-2-[(8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de *ent*-terc-butilo



200 mg de [2-(3,4-difluorofenil)-2-[[[8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]etil]carbamato de ent-  
 5 terc-butilo (Ejemplo 131A, 0,45 mmol, 1 equivalente), 93 mg de bromuro de 2-fluorobencilo (0,49 mmol, 1,1  
 equivalentes) y 321 mg de carbonato de cesio (0,99 mmol, 2,2 equivalentes) se agitaron en 10 ml de DMF durante la  
 noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 150 ml de agua y la mezcla se agitó durante 15 min a  
 temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y se secó al vacío. Esto dio 190 mg (79% d. t.; pureza del  
 91%) del compuesto del título.

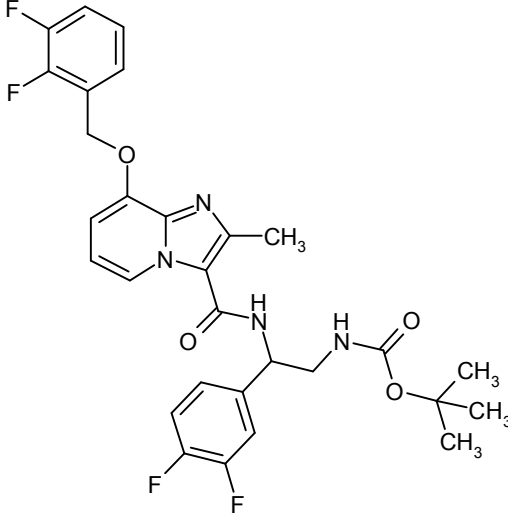
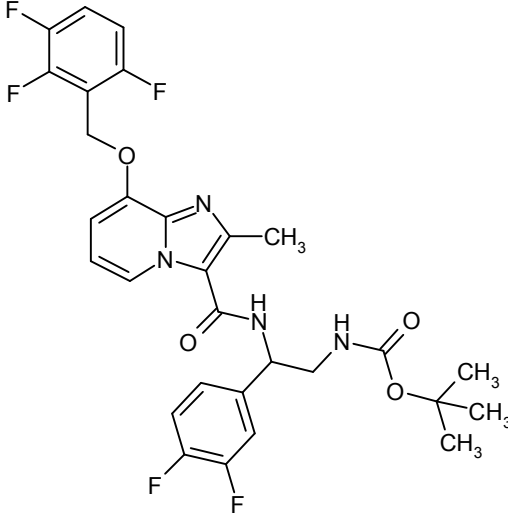
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,06$  min

EM (ES pos):  $m/z = 555,3$  (M+H)<sup>+</sup>

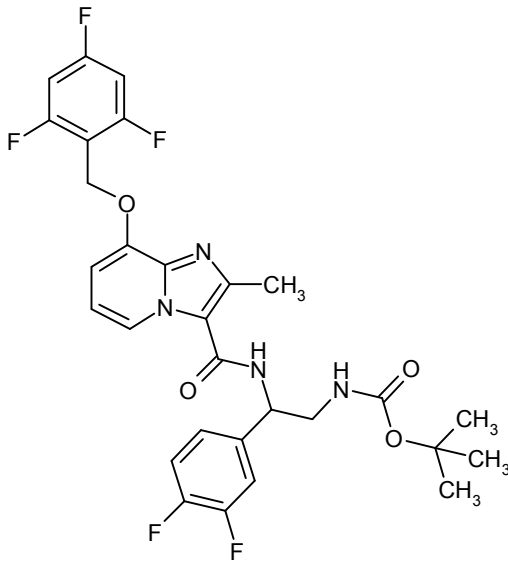
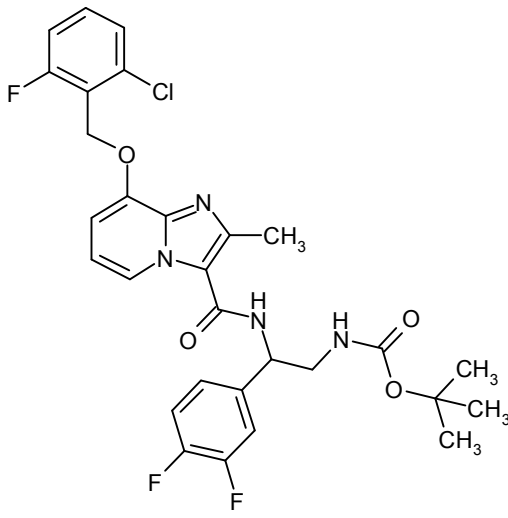
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,33$  (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 5,10 - 5,22 (m, 1 H), 5,32 (s, 2  
 H), 6,89 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 3 H), 7,37 - 7,52 (m, 3 H), 7,61 (t, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,53  
 (d, 1 H).

Análogamente al Ejemplo 197A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 14A, haciendo reaccionar [2-(3,4-  
 15 difluorofenil)-2-[[[8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo  
 131A) con los correspondientes bromuros de bencilo comercialmente disponibles:

Tabla 14A:

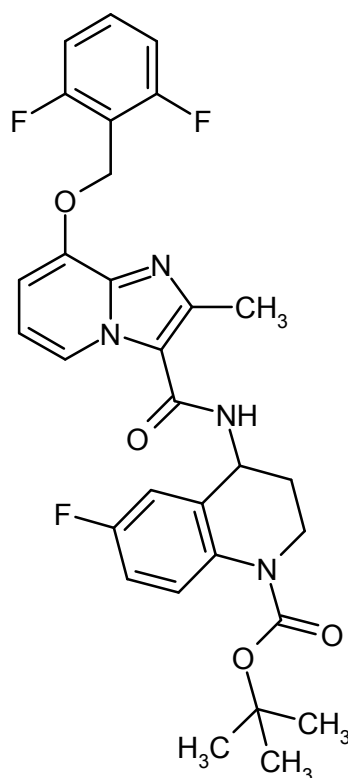
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
198A	<p>{2-[(8-[(2,3-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(86% d. t.; pureza del 85%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,33</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 573,1</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,33</math> (s, 9 H), 2,60 (s, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 7,37 - 7,55 (m, 4 H), 8,23 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H).</p>
199A	<p>{2-(3,4-Difluorofenil)-2-[(2-metil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(94% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,33</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 591,1</math> (M+H)<sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 1,32</math> (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
200A	<p>{2-(3,4-Difluorofenil)-2-[[{2-metil-8-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(76% d. t.; pureza del 90%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,33</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 591,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,30 - 7,50 (m, 4 H), 8,21 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H).</p>
201A	<p>{2-[[{8-[(2-Cloro-6-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)-amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de <i>ent</i>-terc-butilo</p>  <p>(85% d. t.; pureza del 90%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 1,36</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 589,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,33</math> (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 4 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,54 (d, 1 H).</p>

**Ejemplo 202A:**

5 4-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



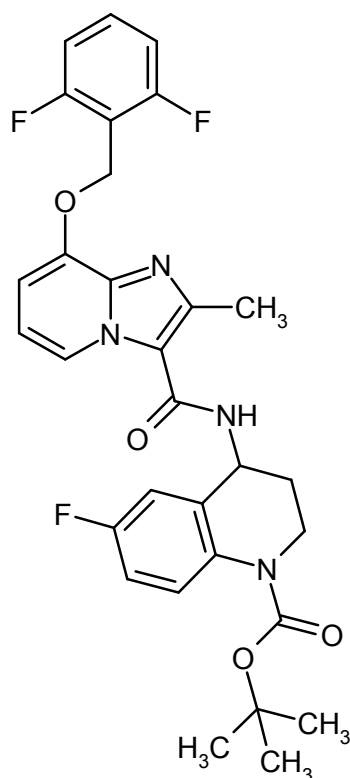
198 mg del Ejemplo 172A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol, caudal: 15 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 220 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 76 mg (99% ee)

- 5 Enantiómero A:  $R_t = 4,20$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol, caudal: 1 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 220 nm].

#### Ejemplo 203A:

4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



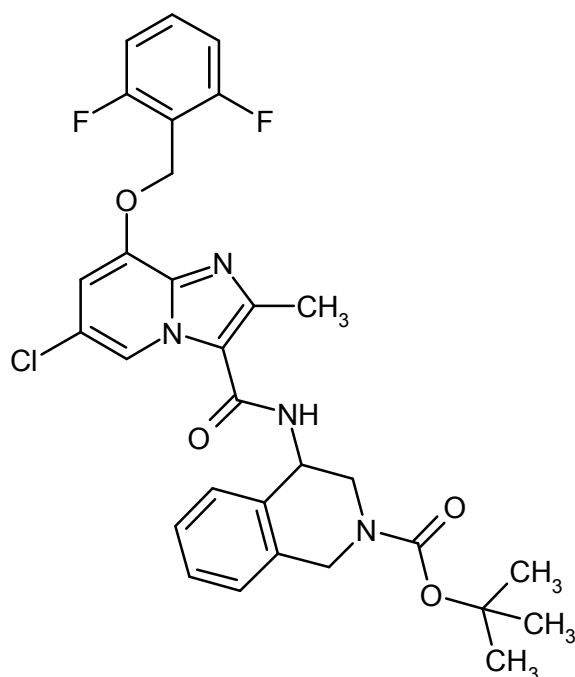
198 mg del Ejemplo 172A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento del enantiómero B: 76 mg (99% ee)

- 5 Enantiómero B:  $R_t = 9,13$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

#### Ejemplo 204A:

4-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



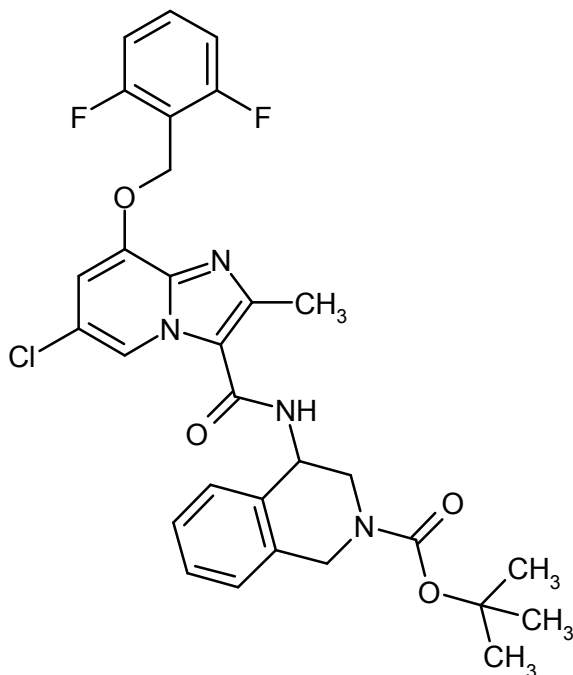
190 mg del Ejemplo 180A se separaron en una fase quirale en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 64 mg (99% ee)

- 5 Enantiómero A:  $R_t = 4,84$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 205A:**

4-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



10

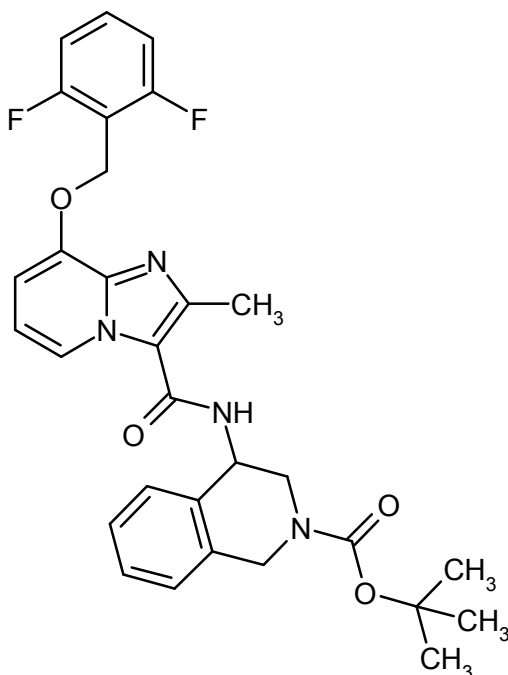
190 mg del Ejemplo 180A se separaron en una fase quirale en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 65 mg (99% ee)

- 15 Enantiómero B:  $R_t = 5,62$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 206A:**

4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



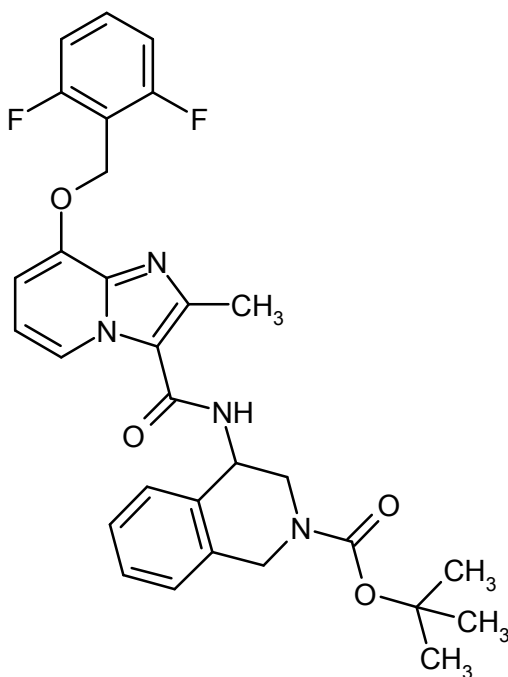
188 mg del Ejemplo 173A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

5 Rendimiento del enantiómero A: 80 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 7,44$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

#### Ejemplo 207A:

10 4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



188 mg del Ejemplo 173A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

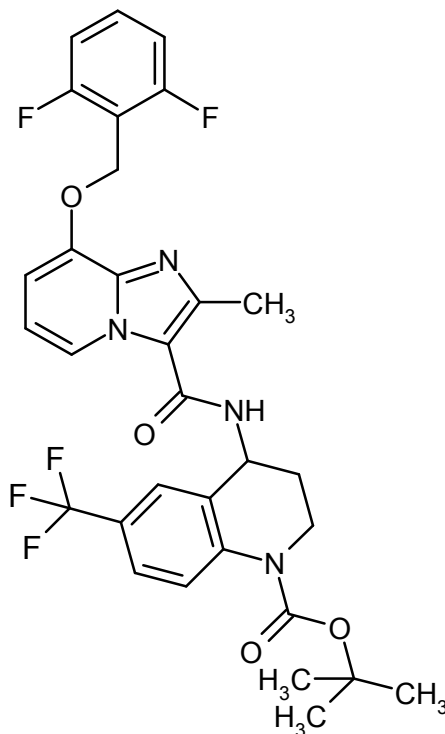


Rendimiento del enantiómero B: 81 mg (99% ee)

Enantiómero B: 10,05 min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 208A:**

- 5 4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



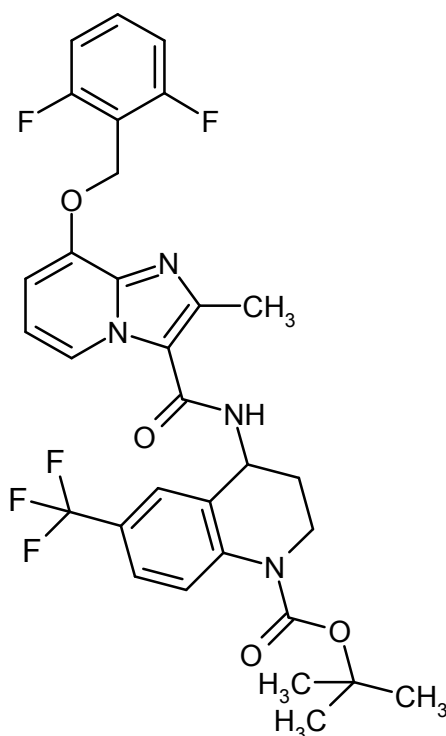
149 mg del Ejemplo 174A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

- 10 Rendimiento del enantiómero A: 56 mg (100% ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 3,90 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 25 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 209A:**

- 15 4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)

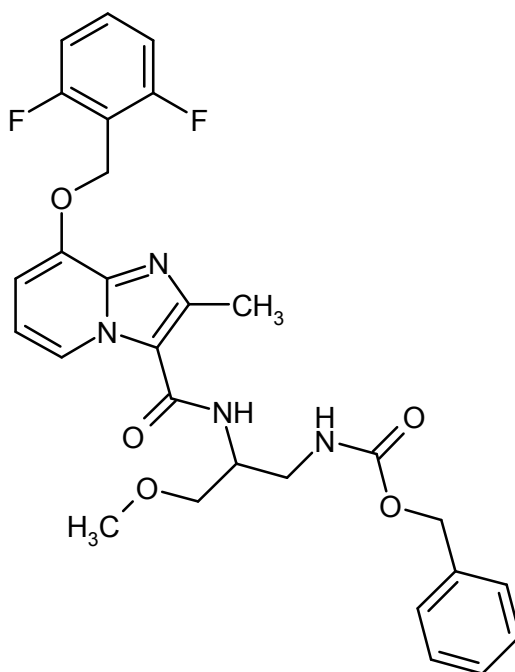


149 mg del Ejemplo 174A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm]. Rendimiento del enantiómero B: 55 mg (100% ee)

- 5 Enantiómero B:  $R_t = 7,60$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 25 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 210A:

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metoxipropil}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



10

290 mg del Ejemplo 186A se disolvieron en 3,5 ml de etanol y se separaron en una fase quiral en los enantiómeros

[columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

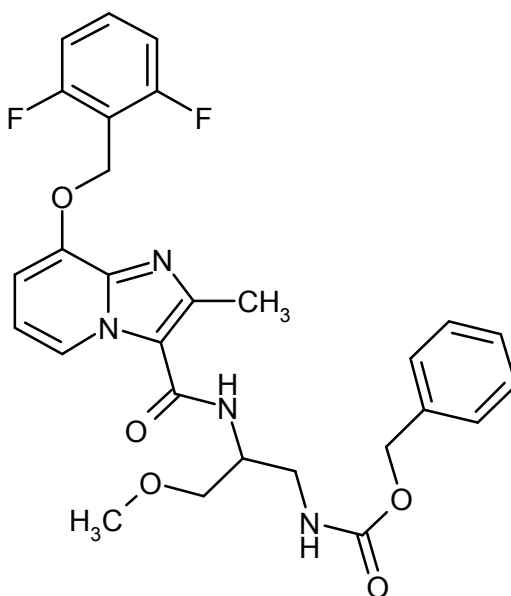
Rendimiento del enantiómero A: 58 mg (100% ee)

5 Enantiómero A:  $R_t$  = 5,47 min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,20 – 3,35 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,39 – 3,49 (m, 2H), 4,20 – 4,31 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1 H), 7,20 – 7,30 (m, 7H), 7,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,54 – 7,64 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

#### Ejemplo 211A:

10 {2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metoxipropil}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



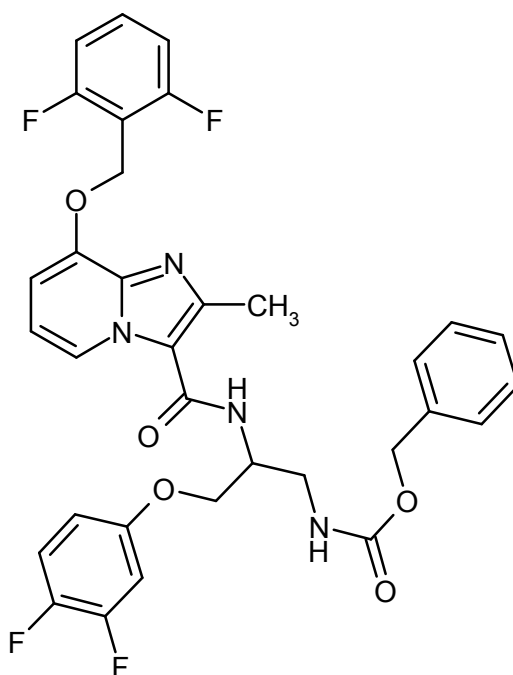
290 mg del Ejemplo 186A se disolvieron en 3,5 ml de etanol y se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

15 Rendimiento del enantiómero B: 53 mg (95% ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 6,998 min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 212A:

20 {2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-(3,4-difluorofenoxi)propil}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



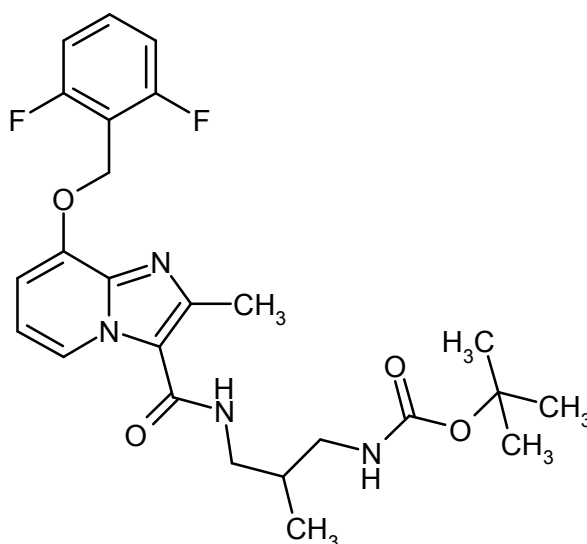
350 mg del Ejemplo 187A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AH-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol, caudal: 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento del enantiómero B: 110 mg (99% ee)

- 5 Enantiómero B:  $R_t$  = 7,66 min [Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 213A:

{3-[[8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpropil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



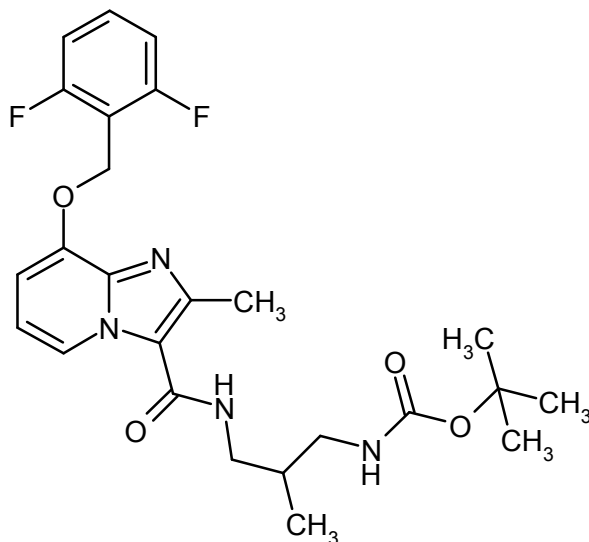
- 10 192 mg del Ejemplo 185A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 15% de etanol, 15% de isopropanol, caudal: 25 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento del enantiómero A: 68 mg (100 % ee)

- 15 Enantiómero A:  $R_t$  = 8,65 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 15% de etanol, 15% de isopropanol, caudal: 1,5 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 214A:**

{3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpropil}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



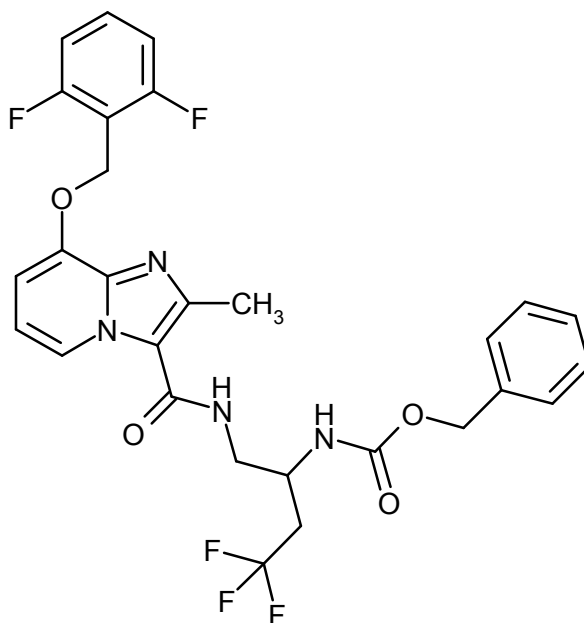
5 195 mg del Ejemplo 185A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 15% de etanol, 15% de isopropanol, caudal: 25 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento del enantiómero B: 79 mg (87 % ee)

10 Enantiómero B: 9,24 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 15% de etanol, 15% de isopropanol, caudal: 1,5 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 215A**

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



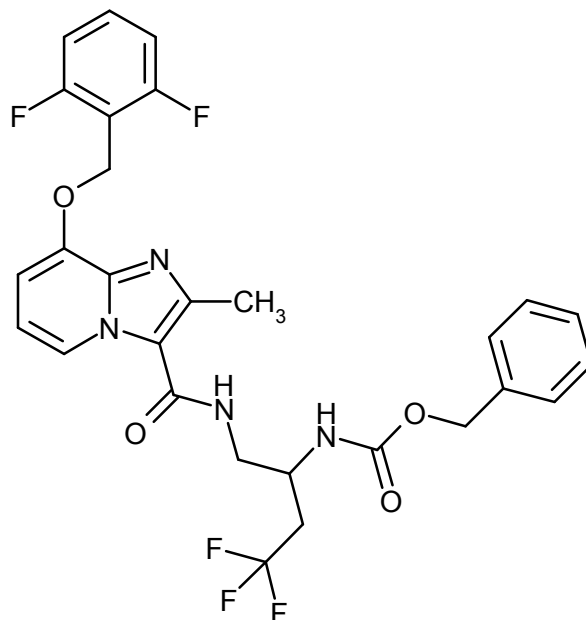
15 280 mg del Ejemplo 189A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 18 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento del enantiómero A: 80 mg (100% ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 8,79 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 1,0 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 216A**

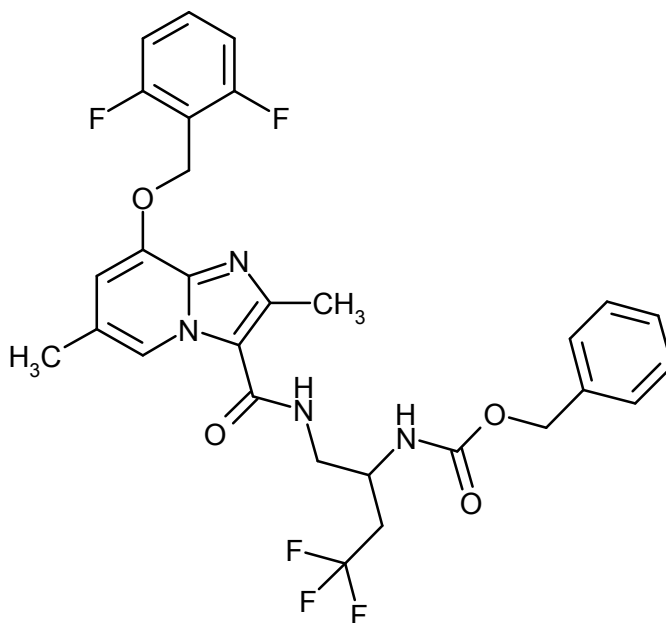
{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



- 5 280 mg del Ejemplo 189A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 18 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm]. Rendimiento del enantiómero B: 94 mg (99% ee)  
Enantiómero B:  $R_t$  = 11,63 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 1,0 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

**10 Ejemplo 217A**

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)

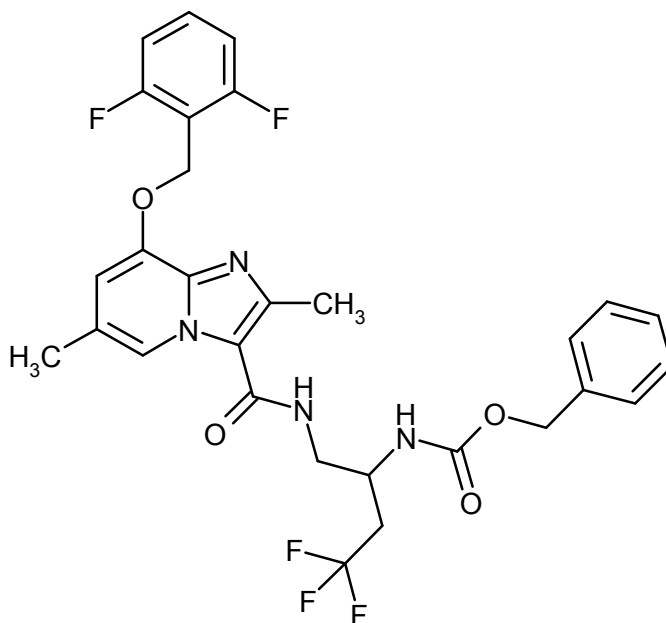


- 15 260 mg del Ejemplo 190A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Rendimiento del enantiómero A: 85 mg (>99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 4,81$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de TFA + 1% agua, caudal: 1,0 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 218A

5 {1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



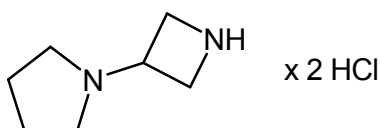
260 mg del Ejemplo 190A se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento del enantiómero B: 92 mg (99% ee)

10 Enantiómero B:  $R_t = 6,59$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de TFA + 1% agua, caudal: 1,0 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 219A

Diclorhidrato de 1-(azetidin-3-il)pirrolidina

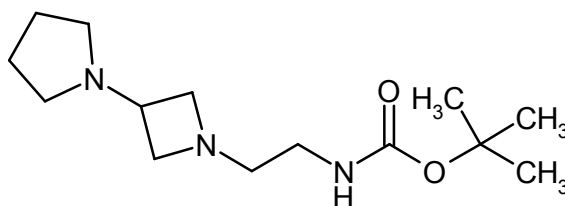


15 1,00 g (4,42 mmol) de *tert*-butil-3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-carboxilato se cargaron inicialmente en 5,3 ml de 1,4-dioxano, se mezclaron con 5,3 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró, se espumó con diclorometano y se secó a alto vacío. Esto dio 950 mg (99% d. t.; pureza del 92%) del compuesto del título.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,82 - 1,94$  (m, 2 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 4,28 - 4,42 (m, 3 H), 9,11 (s. a., 1 H), 9,49 (s. a., 1 H), 12,33 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 220A

2-[3-(Pirrolidin-1-il)azetidin-1-il]etil}carbamato de *tert*-butilo

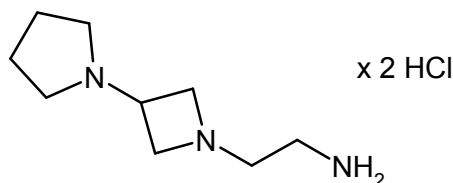


5 595 mg de diclorhidrato de 1-(azetidín-3-il)pirrolidina (Ejemplo 219A, 2,75 mmol, pureza de aproximadamente el 92%, 1 equivalente) se hicieron reaccionar en 3 lotes. A fin de obtener la base libre, el diclorhidrato de 1-(azetidín-3-il)pirrolidina se hizo pasar a través de una columna StratoSpheres TM SPE. Para este fin, se humedeció la columna inicialmente con 1 ml de metanol. El diclorhidrato de 1-(azetidín-3-il)pirrolidina, disuelto en 3 ml de metanol, se hizo pasar después a través de la columna y la columna se enjuagó con 3 ml de metanol. La solución obtenida se concentró (la columna retiene aproximadamente 0,9 mmol de sal). La base libre se cargó después inicialmente en 10 26,8 ml de acetonitrilo, se añadieron 656 mg de bromuro de 2-(boc-amino)etilo (2,9 mmol, 1,05 equivalentes) y 1,45 ml de N,N-diisopropiletilamina (8,25 mmol, 3 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1; diclorometano/metanol 10:1; diclorometano/metanol 4:1 y diclorometano/amoniaco 1 N en metanol 4:1). Esto dio 463 mg (67% d. t.) del compuesto del título.

DCI-EM (procedimiento 4):  $m/z = 270,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 221A

15 Diclorhidrato de 2-[3-(pirrolidín-1-il)azetidín-1-il]etanamina

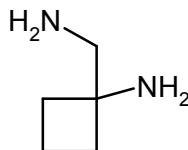


20 460 mg de {2-[3-(pirrolidín-1-il)azetidín-1-il]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 220A, 1,7 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 8,54 ml de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y 1 ml de dioxano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida. Esto dio 390 mg (94% d. t.) del compuesto del título.

DCI-EM (procedimiento 4):  $m/z = 170,2$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 222A

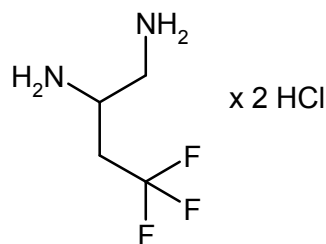
1-(Aminometil)ciclobutanamina



25 750 mg de 1-aminociclobutancarbonitrilo (7,8 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 16,5 ml de THF, se añadió, en atmósfera de argón, a 0 °C gota a gota 23,4 ml de solución 1 N de hidruro de litio aluminio en THF (23,4 mmol, 3 equivalentes) y se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Luego, se añadieron a la mezcla de reacción sucesivamente se mezcló con 0,8 ml de agua, 0,8 ml de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y 1,6 ml de agua. El sólido producido se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró. Esto dio 1980 mg (76% d. t.; pureza asumida del 30%) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

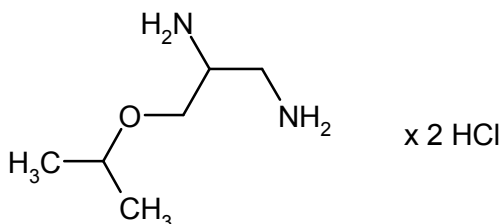
30 FIA-EM (procedimiento 10, ES pos):  $m/z = 101$  (M+H)<sup>+</sup>



**Ejemplo 223A**Diclorhidrato de *rac*-4,4,4-trifluorobutan-1,2-diamina

5 130 mg de trifluoroacetato de (1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 147 A, 0,33 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 8,4 ml de metanol, en atmósfera de argón, se añadieron 35 mg (0,03 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% y la mezcla se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla se filtró después por un filtro Millipore®, se añadieron 0,33 ml de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico (0,66 mmol, 2 equivalentes) y la mezcla se concentró. Esto dio 72 mg (100% d. t.) del compuesto del título.

10 FIA-EM (procedimiento 10, ES pos):  $m/z = 143,0$  ( $M-2HCl+H$ )<sup>+</sup>

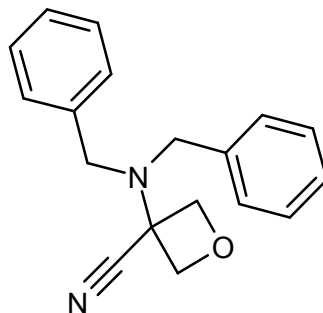
**Ejemplo 224A**Diclorhidrato de *rac*-3-isopropoxipropan-1,2-diamina

15 En atmósfera de argón, 218 mg (0,71 mmol, 87% puro) de (2-amino-3-isopropoxipropil)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 76A se cargaron inicialmente en etanol (5,0 ml) y se mezclaron con 76 mg (0,07 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% y 2,2 ml (21,36 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo. Luego se filtró por un filtro Millipore®, la torta del filtro se lavó con etanol, se añadieron al filtrado 0,7 ml (1,42 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico y la mezcla se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 190 mg (99% d. t., pureza del 76%) del compuesto objetivo.

20 DCI-EM (procedimiento 4):  $m/z = 133$  ( $M-2HCl+H$ )<sup>+</sup>

**Ejemplo 225A**

3-(Dibencilamino)oxetan-3-carbonitrilo



25 A 10,4 ml (54,1 mmol) de dibencilamina en 72 ml de ácido acético se añadieron 0,63 ml (10,8 mmol) de oxetan-3-ona y 3,6 ml (27,1 mmol) de cianuro de trimetilsililo. La mezcla de reacción luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en agua/éter dietílico y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 40:1 a 30:1). Esto dio 2,39 g (77% d. t., pureza del 97%) del compuesto objetivo.

30

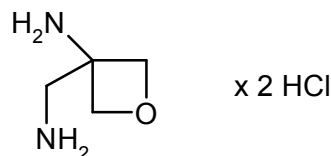
CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 2,53$  min.

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,49$  (s, 4H), 4,29 (d, 2H), 4,37 (d, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 10H).

### Ejemplo 226A

- 5 Diclorhidrato de 3-(aminometil)oxetan-3-amina

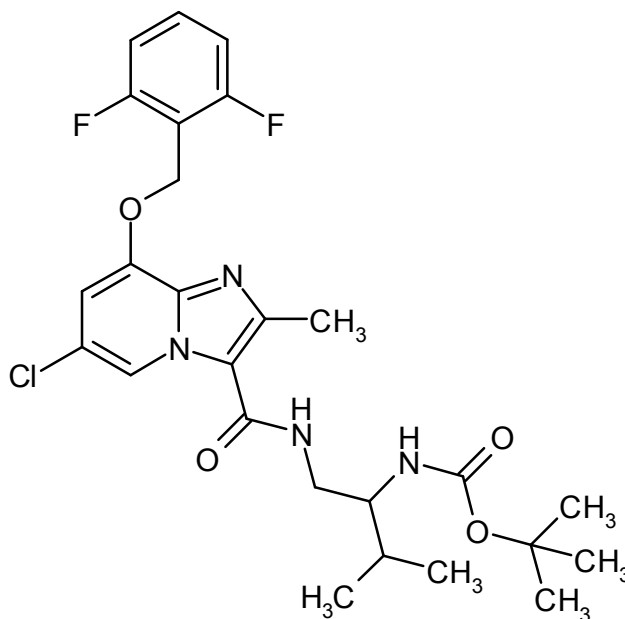


- 10 585 mg (2,07 mmol) de 3-(aminometil)-*N,N*-dibenciloxetan-3-amina [síntesis descrita en el documento US 2008/103183 A1, 2008; p. 48] se cargaron inicialmente en etanol (29,2 ml) y se añadieron 441 mg (0,41 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% y 6,3 ml (62,2 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a reflujo. La mezcla se filtró después a través de un filtro Millipore®, la torta del filtro se lavó con metanol, se añadieron 2,6 ml (5,2 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico al filtrado y la mezcla se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 423 mg (87% d. t., pureza del 75%) del compuesto objetivo.

DCI-EM (procedimiento 4):  $m/z = 103$  (M-2HCl+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 227A

- 15 {1-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *rac*-terc-butilo



- 20 200 mg (0,57 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A, 191 mg (0,60 mmol) de HATU y 0,19 ml (1,70 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (3,6 ml) se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 126 mg (0,62 mmol) de (1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato *rac*-terc-butilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió después agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 264 mg (87% d. t., pureza del 100%) del compuesto objetivo.

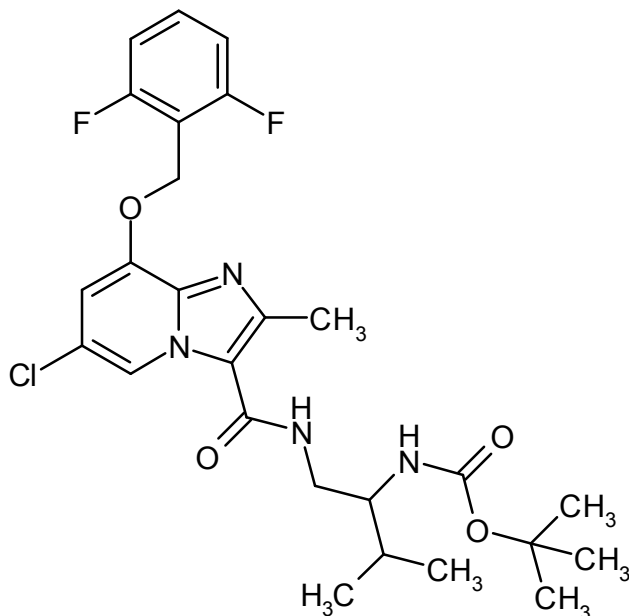
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,23$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 2,47 (s, 3H, señal parcialmente cubierta por pico de DMSO), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,74 (d, 1H).

**Ejemplo 228A**

{1-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



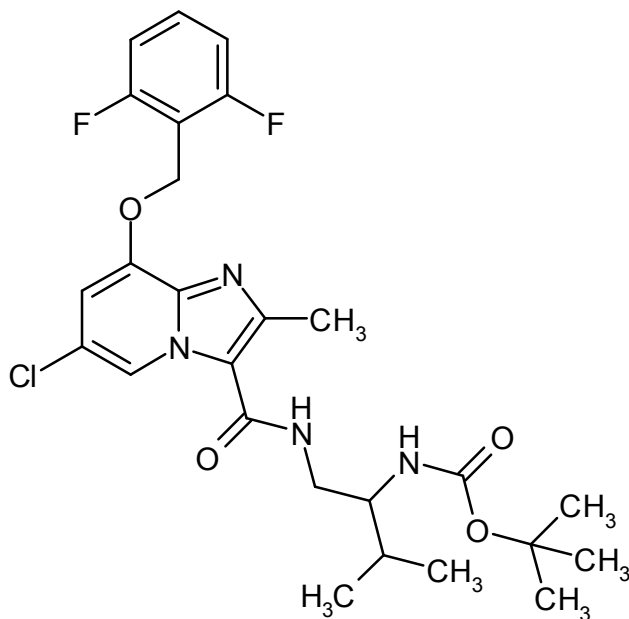
- 5 260 mg del Ejemplo 227A se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].  
Enantiómero A:

Rendimiento: 124 mg (99% ee)

- 10  $R_t$  = 3,84 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 229A**

{1-[(6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



260 mg del Ejemplo 227A se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

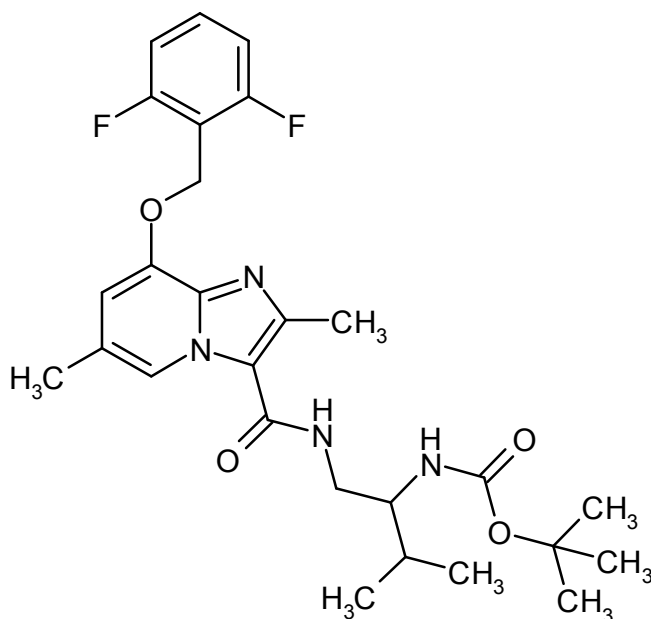
Enantiómero B:

5 Rendimiento: 122 mg (99% ee)

$R_t$  = 5,97 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 230A

10 {1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *rac-terc-butilo*



15 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21 A, 203 mg (0,63 mmol) de HATU y 0,20 ml (1,81 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en DMF (3,8 ml), la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, se añadieron 134 mg (0,66 mmol) de (1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato de *rac-terc-butilo* y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA y la mezcla se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración filtraron y se concentraron. Esto dio 262 mg (84% d. t., pureza del 100%) del compuesto objetivo.

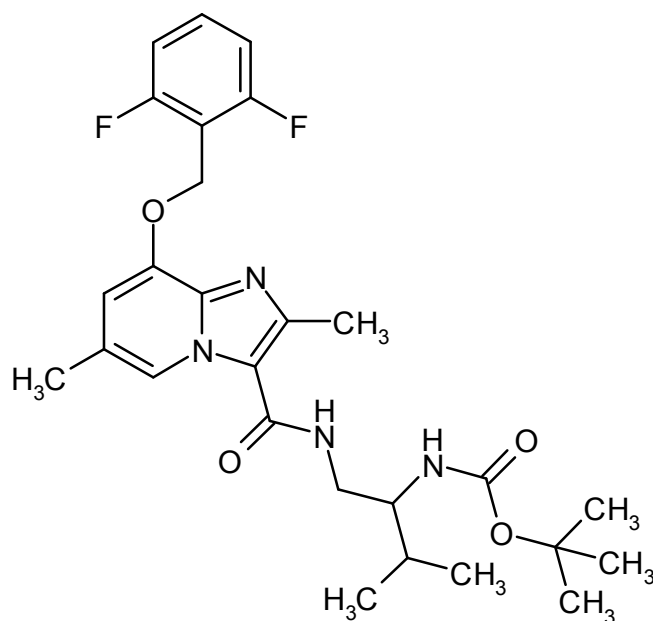
20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,03 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 517 (M+H)<sup>+</sup>.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,86 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

### Ejemplo 231A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent-terc-butilo* (enantiómero A)



260 mg del Ejemplo 230A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de acetonitrilo, 50% de éter terc-butil-metílico, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

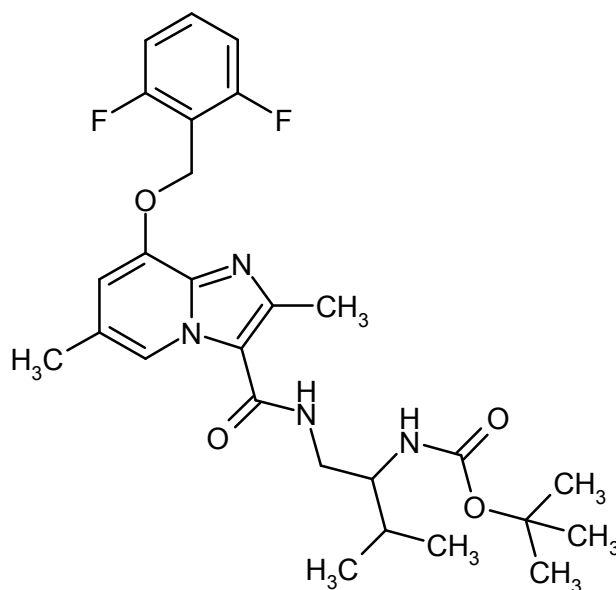
5 Enantiómero A:

Rendimiento: 89 mg (100% ee)

$R_t$  = 4,04 min [Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de acetonitrilo, 50% de éter terc-butil-metílico; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 232A

10 {1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



260 mg del Ejemplo 230A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de acetonitrilo, 50% de éter terc-butil-metílico, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

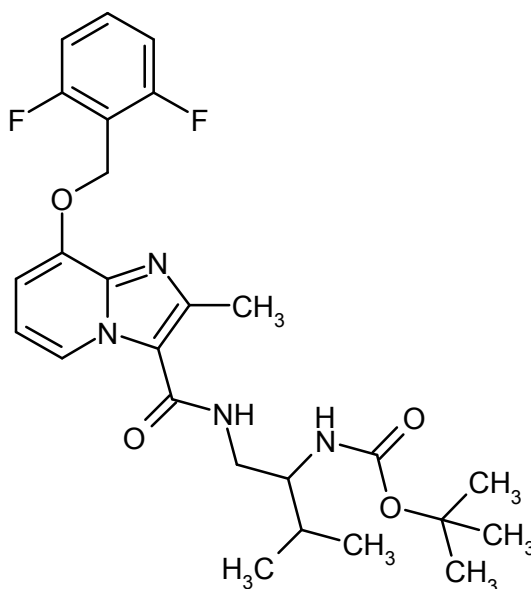
15 Enantiómero B:

Rendimiento: 93 mg (100% ee)

$R_t$  = 6,02 min [Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de acetonitrilo, 50% de éter terc-butil-metilico; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 233A

- 5 {1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *rac*-terc-butilo



- 10 La preparación y la purificación del compuesto del título se produjeron de forma análoga al Ejemplo 230A. A partir de 200 mg (0,63 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 140 mg (0,69 mmol) de (1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato de *rac*-terc-butilo, se obtuvieron 215 mg (68% d. t., pureza del 100%) del compuesto objetivo.

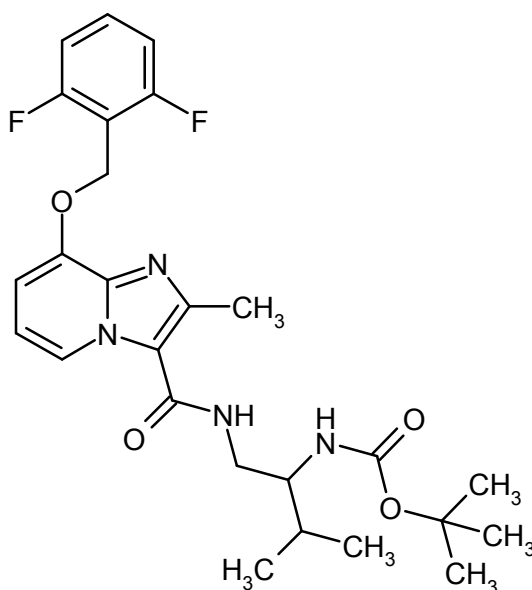
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,02 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 503 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,86 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 2,54 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,63 (d, 1H).

### Ejemplo 234A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A)



210 mg del Ejemplo 233A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 20% de acetonitrilo, 80% de éter terc-butil-metílico, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

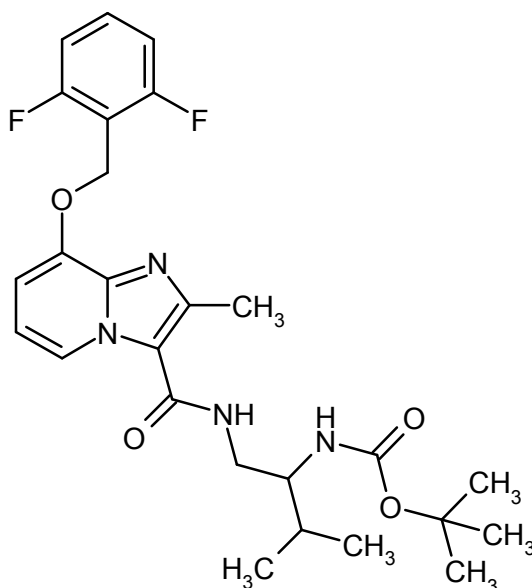
5 Enantiómero A:

Rendimiento: 89 mg (100% ee)

$R_t$  = 4,69 min [Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 20% de acetonitrilo, 80% de éter terc-butil-metílico; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 235A

10 {1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B)



210 mg del Ejemplo 233A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 20% de acetonitrilo, 80% de éter terc-butil-metílico, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

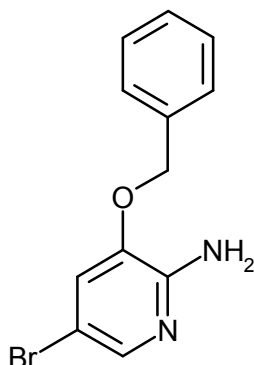
15 Enantiómero B:

Rendimiento: 73 mg (100% ee)

$R_t = 7,29$  min [Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 20% de acetonitrilo, 80% de éter terc-butil-metílico; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 236A

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



5

200 g (1 mol) de 2-amino-3-benciloxipiridina se cargaron inicialmente en 4 l de diclorometano y se añadió una solución de 62 ml (1,2 mol) bromo en 620 ml de diclorometano a 0 °C en un lapso de 30 min. Después de finalizada la adición, la solución de reacción se agitó durante 60 min a 0 °C. Luego se añadieron a la mezcla aproximadamente 4 l de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 6:4) y las fracciones de producto se concentraron. Esto dio 214 g (77% d. t.) del compuesto del título.

10

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,92$  min

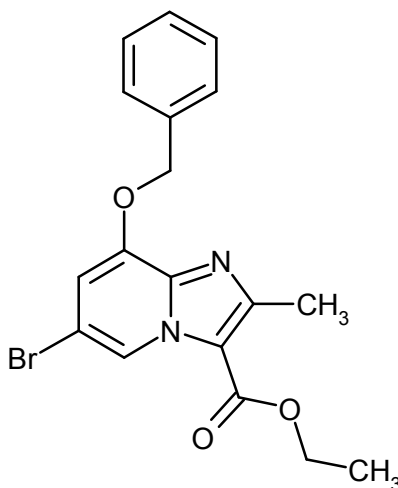
EM (ES pos):  $m/z = 279$  (M+H)<sup>+</sup>

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,16$  (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 237A

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



20

En atmósfera de argón, se suspendieron 200 g (0,72 mol) de 3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina, 590 g (3,58 mol) de 2-cloroacetoacetato de etilo y 436 g de 3A tamiz molecular en 6 l de etanol y se agitaron durante 72 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 9:1, luego 6:4) y las fracciones de producto se concentraron. Esto dio 221 g (79% d. t.) del compuesto objetivo.

25

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,31$  min

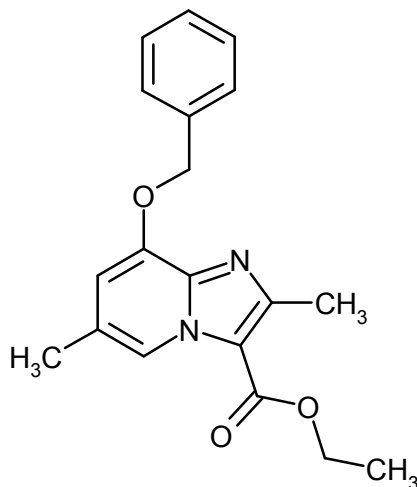
EM (ES pos):  $m/z = 389$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (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).



**Ejemplo 238A**

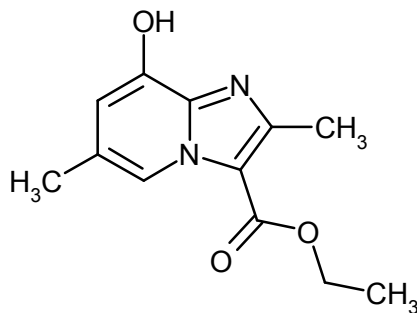
8-(Benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



105 g (270 mmol) de etil-8-(benciloxi)-6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato del Ejemplo 237A se suspendieron en atmósfera de argón en 4,2 l de 1,4-dioxano y añadieron sucesivamente 135,4 g (539 mmol, pureza del 50%) de trimetilboroxina, 31,2 g (27 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y 78,3 g (566 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 8 h a reflujo. La mezcla de reacción, enfriada hasta temperatura ambiente, se filtró a partir del precipitado sobre gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 9:1). Esto dio 74 g (84,6% d. t.; pureza del 100%) del compuesto objetivo.

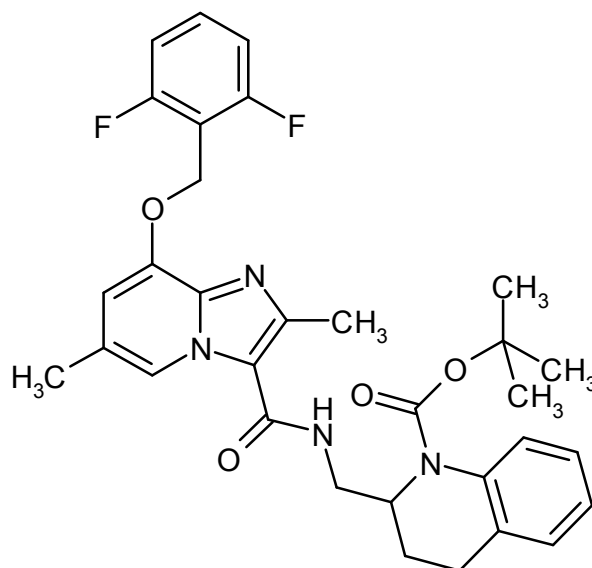
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,06$  minEM (ES pos):  $m/z = 325$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3 H), 2,34 (s. a., 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,31 - 4,38 (m, 2 H), 5,28 (s. a., 2 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 3 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 8,68 - 8,70 (m, 1 H).**Ejemplo 239A**

8-Hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



74 g (228 mmol) de 8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 238A se cargaron inicialmente en 1254 ml de diclorometano y 251 ml de etanol y se mezclaron en atmósfera de argón con 20,1 g de paladio sobre carbono activo al 10% (humedecido con agua al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 95:5). Esto dio 50,4 g (94% d. t.) del compuesto objetivo.

DCI-EM: (procedimiento 4) (ES pos):  $m/z = 235,2$  (M+H)<sup>+</sup>RMN de <sup>1</sup>H (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 240A**2-[[[8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-terc-butilo



120 mg (0,36 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 139 mg (0,43 mmol) de TBTU y 0,20 ml (1,81 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (2,3 ml) se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente, se añadieron 119 mg (0,40 mmol) de clorhidrato de rac-terc-butil-2-(aminometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido producido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 182 mg (85% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

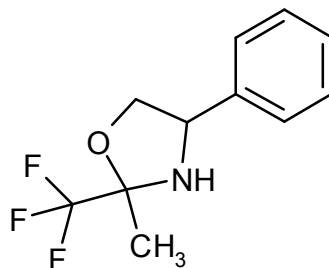
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,13$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,38$  (s, 9H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 1H), 2,66 - 2,76 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 4,63 - 4,72 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,40 (s, 1H).

#### Ejemplo 241A

15 2-Metil-4-fenil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazolidina (diastereómeros)



Se añadieron 45 g (328,0 mmol) de rac-2-amino-2-feniletanol y 8,24 g (32,8 mmol) de p-toluensulfonato de piridinio a 55,13 g (492,0 mmol) de 1,1,1-trifluoroacetona en tolueno (1,35 l). La mezcla de reacción se hirvió durante 16 h a reflujo en un separador de agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y el sólido producido se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Esto dio 68,6 g (77% d. t., pureza del 85%) del compuesto objetivo.

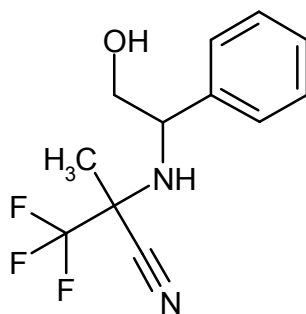
20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,99$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 232$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,54$  (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 5H).

#### 25 Ejemplo 242A

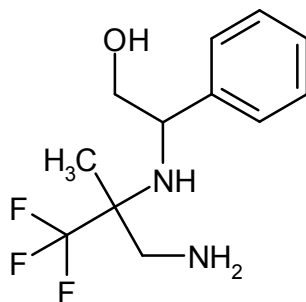
3,3,3-Trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-2-metilpropanonitrilo (diastereómeros)



- 5 52,8 g (228,3 mmol) de 2-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazolidina (diastereómeros) del Ejemplo 241A se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en diclorometano (2 l) y se enfriaron a 0 °C. 42,85 ml (342,5 mmol) de cianuro de trimetilsililo y 42,1 ml (342,5 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/éter dietílico se añadieron lentamente y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se vertió la solución de reacción en 1,5 l de solución saturada de bicarbonato de sodio. Luego se añadieron otros 400 g de bicarbonato de sodio y la solución se reguló con lejía de sosa concentrada a pH 10. La solución acuosa se extrajo tres veces con 500 ml de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se eliminaron por filtración y se concentraron. Esto dio 56,8 g (96% d. t., 2 diastereómeros) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,89$  min y  $0,93$  min.  
EM (IEneg):  $m/z = 303$  (M-H+HCOOH).

#### Ejemplo 243A

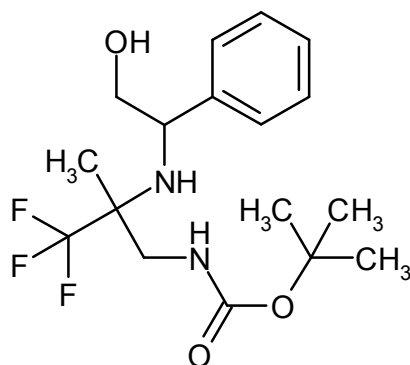
2-[(3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)amino]-2-feniletanol (diastereómeros)



- 15 31 g (120,0 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 242A se cargaron inicialmente en éter terc-butílmético (3,1 l), la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 18,25 g (480,2 mmol) de hidruro de litio y aluminio y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C e inicialmente se neutralizó con 24 ml de agua, luego se añadieron 24 ml de solución acuosa al 15% de hidróxido de potasio y 48 ml de agua. La mezcla producida se filtró sobre gel de sílice y se lavó con éter terc-butílmético. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 29,2 g (83% d. t., pureza del 89%) del compuesto objetivo.
- 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,52$  min  
EM (ESIpos):  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 244A

- 25 {3,3,3-Trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-2-metilpropil}carbamato de terc-butilo (diastereómeros)

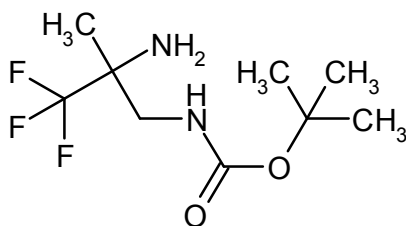


Se añadieron 29,1 ml (209,8 mmol) de trietilamina y 23,98 g (109,9 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (disuelto en 286 ml de THF) a 26,2 g (99,9 mmol) de 2-[[3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il]amino]-2-feniletanol (diastereómeros) del Ejemplo 243A en THF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y se extrajo en 500 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 39,80 g (110% d. t.) del compuesto objetivo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

FIA-EM (procedimiento 10, ES pos):  $m/z = 363 (M+H)^+$

#### 10 Ejemplo 245A

(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)carbamato de *rac*-*terc*-butilo



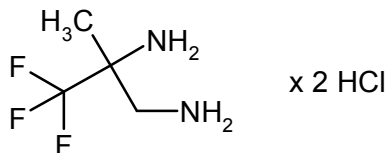
En atmósfera de argón, 39 g (107,6 mmol) de *terc*-butil-[[3,3,3-trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-2-metilpropil]carbamato del Ejemplo 244A se cargaron inicialmente en etanol (700 ml) y se añadieron 5,44 g (53,8 mmol) de hidróxido de paladio (II) (20% sobre carbono activado, humedecido con agua aproximadamente al 60%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 16 h a presión atmosférica. Luego se filtró en gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 6/4). Esto dio 15,8 g (61% d. t.) del compuesto objetivo.

FIA-EM (procedimiento 10, ES pos):  $m/z = 243 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,22$  (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,13 - 3,23 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 4,89 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 246A

Diclorhidrato de *rac*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1,2-diamina



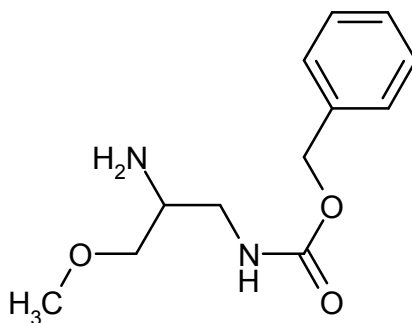
Se añadieron a 15 g (61,9 mmol) de *rac*-*terc*-butil-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)carbamato del Ejemplo 245A en dioxano (188 ml) 188 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró y se conservó en atmósfera de argón. Esto dio 14,4 g (108% d. t.) del compuesto objetivo que no se siguió purificando.

FIA-EM (procedimiento 10, ES pos):  $m/z = 143 (M-2HCl+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1,40$  (s, 3H), 3,21 - 3,31 (m, 2H).

#### 30 Ejemplo 247A

(2-Amino-3-metoxipropil)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



10 g del Ejemplo 140A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros después de haber retirado TFA de la muestra por medio del absorbente a base de gel de sílice "Bond Elut PSA" (fabricante: Agilent) [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

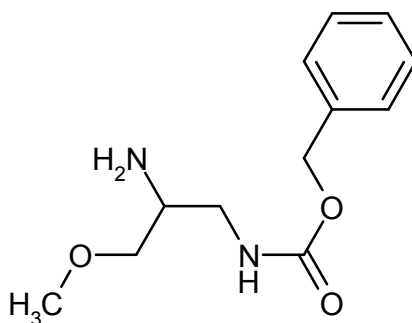
Enantiómero A:

Rendimiento: 2,17 g (96% ee)

$R_t$  = 5,79 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### 10 Ejemplo 248A

(2-Amino-3-metoxipropil)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



10 g del Ejemplo 140A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros, después de haber separado TFA de la muestra por medio del absorbente a base de gel de sílice "Bond Elut PSA" (fabricante: Agilent) [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

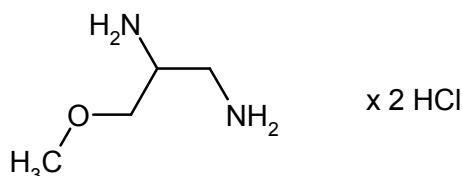
Enantiómero B:

Rendimiento: 2,07 g (94% ee)

$R_t$  = 7,26 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 249A

*ent*-3-Metoxipropan-1,2-diamina diclorhidrato de (enantiómero A)



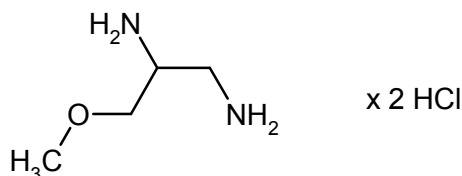
En atmósfera de argón, 750 mg (3,15 mmol) de (2-amino-3-metoxipropil)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) Ejemplo 247A se cargaron inicialmente en etanol (22 ml) y se añadieron 335 mg (0,32 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% y 9,6 ml (94,42 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h a reflujo. Luego se añadieron 335 mg (0,32 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% y la mezcla se agitó durante dos

días adicionales a reflujo. La mezcla de reacción, enfriada hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol. Se añadieron al filtrado 3,2 ml (6,3 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico y la mezcla se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 440 mg (79% d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,03 - 3,11 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,55 - 3,64 (m, 3H), 8,31 - 8,69 (m, 4H).

### 5 Ejemplo 250A

Diclorhidrato de *ent*-3-metoxipropan-1,2-diamina (enantiómero B)

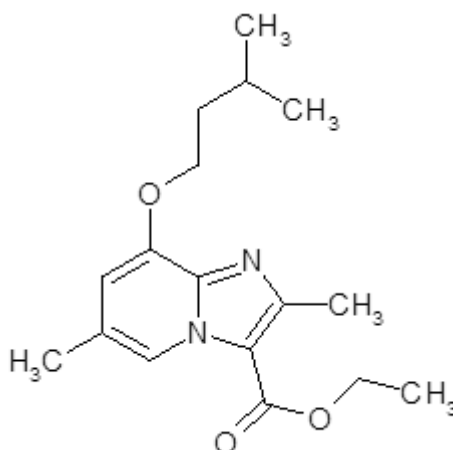


La preparación y la purificación del compuesto del título se produjeron de forma análoga al Ejemplo 249A. A partir de 750 mg (3,15 mmol) de (2-amino-3-metoxipropil)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 248A, se obtuvieron 454 mg (81% d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,03 - 3,11 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,55 - 3,64 (m, 3H), 8,31 - 8,69 (m, 4H).

### Ejemplo 251A

2,6-Dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



15 1,23 ml (9,4 mmol) de 1-yodo-3-metil-butano y 6,12 g (18,8 mmol) de carbonato de cesio se añadieron a 2,0 g (8,5 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo Ejemplo 239A en 122,3 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 40 min a 60 °C. 900 ml de agua se añadieron a la mezcla de reacción, que se había enfriado hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 2,25 g (84% d. t.; pureza del 97%) del compuesto del título.

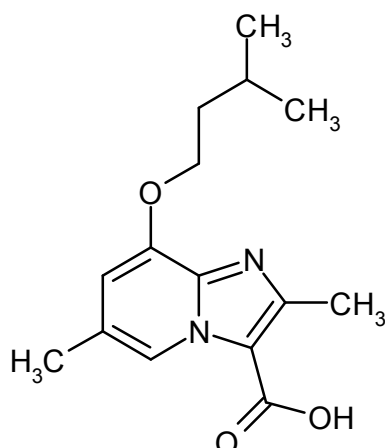
20 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t$  = 1,12 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 305 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,96 (d, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,70 (c, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 4,34 (c, 2H), 6,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

### 25 Ejemplo 252A

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



2,25 g (7,4 mmol) de etil-2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato del Ejemplo 251A se cargaron inicialmente en 157 ml de THF/metanol 5:1, se añadieron 37 ml (37 mmol) de solución 1 N de hidróxido de litio y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla luego se enfrió hasta 0 °C, se acidificó con 6 N ácido clorhídrico a pH 4 y se liberó al vacío del disolvente orgánico. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 1,64 g (80% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

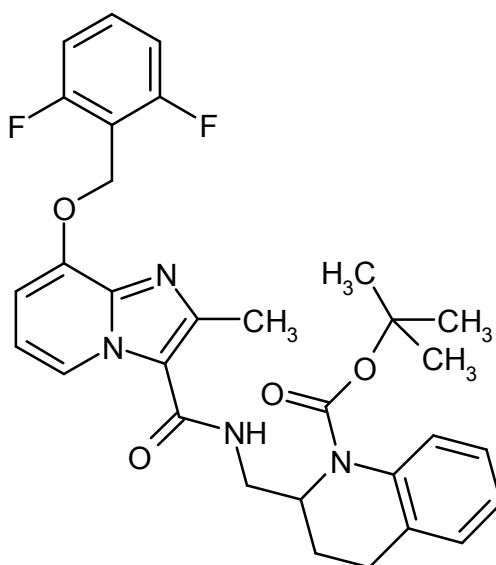
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,71$  min

EM (ES pos):  $m/z = 277$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,96$  (d, 6H), 1,70 (c, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 6,85 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 12,86 - 13,08 (m, 1H).

### Ejemplo 253A

2-[[[8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-terc-butilo



15 145 mg (0,45 mmol) de TBTU y 0,2 ml (1,89 mmol) de 4-metilmorfolina se añadieron a 120 mg (0,38 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A en 2,4 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. 124 mg (0,42 mmol) de clorhidrato de *rac*-terc-butil-2-(aminometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato se añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se restiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 190 mg (90% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,13$  min

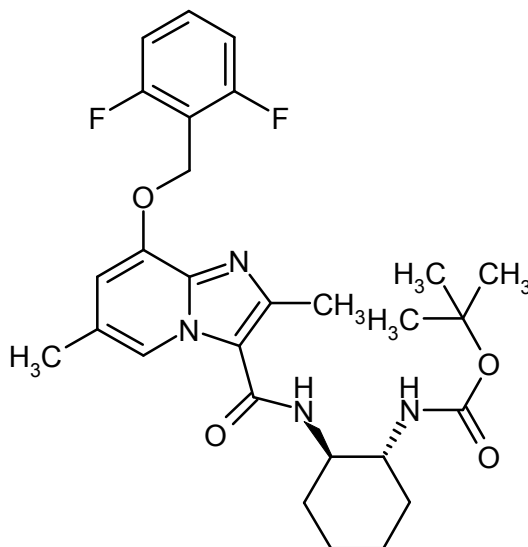
EM (ES pos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,38$  (s, 9H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,65 - 2,76 (m, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 1H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 4,68 (quint, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,08

(t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,58 (d, 1H).

### Ejemplo 254A

{{(1*R*,2*R*)-2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclohexil}carbamato *ent*-terc-butilo



5

La preparación y la purificación del compuesto del título se produjeron de forma análoga al Ejemplo 253A. A partir de 80 mg (0,24 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y 57 mg (0,27 mmol) de *ent*-(1*R*,2*R*)-trans-*N*-Boc-1,2-ciclohexandiamina, se obtuvieron 107 mg (83% d. t.; pureza del 98%) del compuesto objetivo.

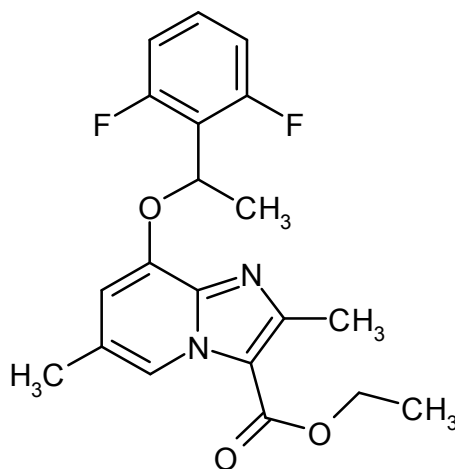
10 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 529$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,16 - 1,45$  (m, 13H), 1,61 - 1,74 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 255A

8-[1-(2,6-Difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de *rac*-etilo



20

5,50 g (23,5 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A, 4,46 g (28,2 mmol) de 1-(2,6-difluorofenil)etanol y 5,35 ml (27,0 mmol) de éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico y 7,08 g (27,0 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 141 ml de THF y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 0,70 ml (3,5 mmol) de éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico y 0,62 g (2,3 mmol) de trifenilfosfina y la solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó a alto vacío. Esto dio 4,6 g (52,8% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título. El filtrado se



concentró y se purificó dos veces por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1). Todas las fracciones con contenido de producto se purificaron otra vez por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1 %). Esto dio otros 2,16 g (25% d. t.) del compuesto objetivo.

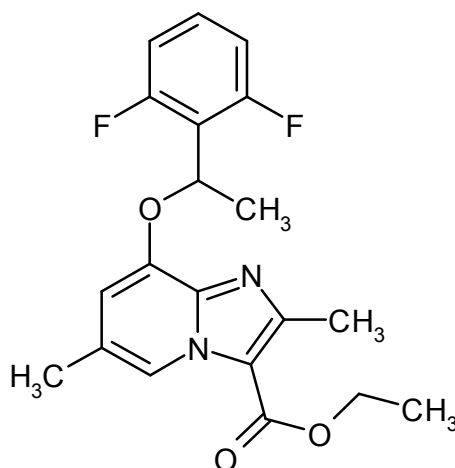
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,08$  min

EM (ES pos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,34$  (t, 3H), 1,79 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 6,17 (c, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H).

### Ejemplo 256A

10 8-[1-(2,6-Difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de *ent*-etilo (enantiómero B)



6,8 g del Ejemplo 255A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol, caudal: 50 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

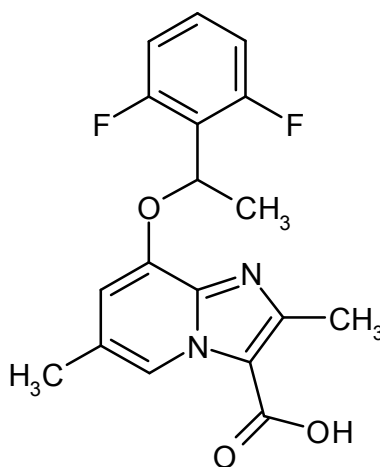
15 Enantiómero B:

Rendimiento: 2,7 g (98,4% ee)

$R_t = 5,18$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 257A

20 Ácido *ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)



2,58 g (6,9 mmol) de 8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de *ent*-etilo del Ejemplo 256A (enantiómero B) se disolvieron en 154 ml de THF/metanol 5:1, se añadieron 34,5 ml (34,5 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 5 h a 40 °C. La mezcla de reacción, enfriada

hasta temperatura ambiente, se acidificó con solución 6 N de ácido clorhídrico y se concentró. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 2,26 g (95% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

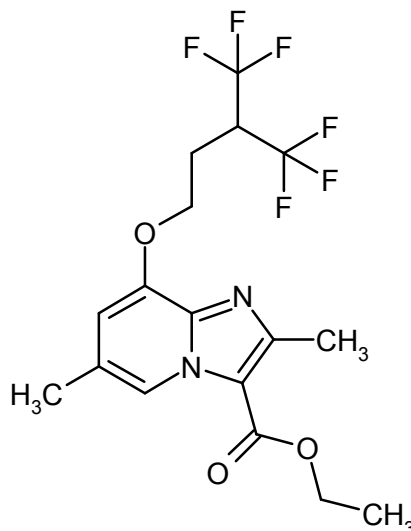
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,79$  (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,16 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 12,24 - 13,90 (s. a., 1H).

### Ejemplo 258A

2,6-Dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



10

Se añadieron 7,89 g (24,2 mmol) de carbonato de cesio y 2,30 g (8,88 mmol) de bromuro de 4,4,-trifluoro-3-(trifluorometil)butilo a 1,89 g (8,07 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo Ejemplo 239A en 60 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 60 ml de agua, el sólido producido se retiró por filtración y el residuo del filtro se lavó con 100 ml de agua y dos veces con 20 ml de éter terc-butilmetílico. El precipitado que ha precipitado a partir del filtrado se retiró por filtración y se lavó con el filtrado. Ambos residuos de filtro se extrajeron con 50 ml de acetato de etilo. La solución se concentró a presión reducida y el residuo durante la noche se secó a presión reducida. Esto dio 2,25 g del compuesto objetivo (95% de pureza, 64% d. t.).

15

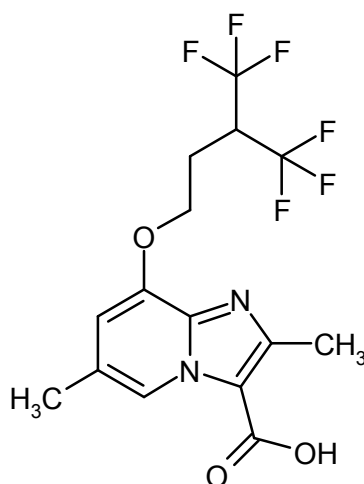
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,16$  min

20 EM (ES pos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

### Ejemplo 259A

Ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Se añadieron 3,28 g (10,4 mmol) de hidróxido de bario octahidrato 1,95 g (4,73 mmol) a 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 258A en 30 ml de metanol y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con 30 ml de agua y se ajustó con 1 M de ácido clorhídrico a pH 6. El sólido se retiró por filtración, se lavó con 50 ml de agua y secó a 70 °C 2 h a presión reducida.

5 Esto dio 1,64 g del compuesto objetivo (90% de pureza, 81% d. t.).

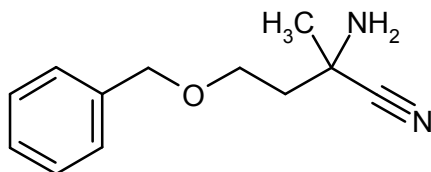
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,29$  (s, 3H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,22-4,35 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 260A

*rac*-2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutanonitrilo



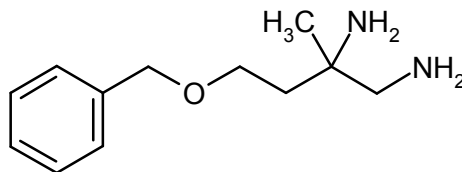
Se añadieron a 5,31 g (108,3 mmol) de cianuro de sodio en 10 ml de agua 6,37 g (119,1 mmol) de cloruro de amonio (disuelto en 15 ml de agua caliente) y 9 ml (216,6 mmol) de amoníaco concentrado en agua. Luego se añadieron 19,3 g (108,3 mmol) de 4-(benciloxi)butan-2-ona, disuelta en 3 ml etanol. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y 2 h a 60 °C. Se añadieron adicionalmente 4 g (81,6 mmol) de cianuro de sodio, 4,8 g (89,7 mmol) de cloruro de amonio y 6,5 ml (156,4 mmol) de amoníaco concentrado en agua y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales a 60 °C. Luego se enfrió y la solución de reacción y se añadieron 300 ml de cada uno de cloruro de metileno y agua. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con 300 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 6/4 - 1/1). Esto dio 19,9 g del compuesto objetivo (77% de pureza, 69% d. t.).

15

20 CL-EM (procedimiento 11):  $R_t = 2,31$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 205$  (M+H)<sup>+</sup>  
25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (s, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 2H), 2,57 (s. a., 2H), 3,58 - 3,69 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 5H).

## Ejemplo 261A

*rac*-4-(Benciloxi)-2-metilbutan-1,2-diamina

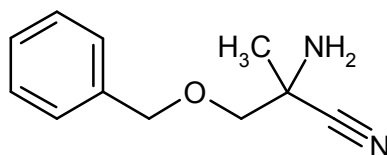


30 En atmósfera de argón a 0 °C, se añadieron 1,59 ml (1,59 mmol) de hidruro de litio aluminio (solución 1 N en éter dietílico) a 0,5 g (2,45 mmol) de 2-amino-4-(benciloxi)-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 260A en 25 ml de THF seco. La solución de reacción primero se agitó durante 30 min a 0 °C y luego durante 1 h adicional calentando mientras lentamente a temperatura ambiente. Luego se añadieron cuidadosamente 245  $\mu$ l de agua, 245  $\mu$ l de hidróxido de sodio acuosa 2 N y 490  $\mu$ l de agua. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF y metanol, el filtrado se

35 concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1, isocrático). Esto dio 0,30 g del compuesto objetivo (96% de pureza, 57% d. t.).  
CL-EM (procedimiento 11):  $R_t = 1,94$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 209$  (M+H)<sup>+</sup>  
40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90$  (s, 3H), 1,56 (t, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 3,45 - 3,60 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 5H).

## Ejemplo 262A

*rac*-2-Amino-3-(benciloxi)-2-metilpropanonitrilo



5,07 g (27,79 mmol) de 1-(benciloxi)acetona se cargaron inicialmente en 55,6 ml de amoniaco acuoso 2 N en metanol, se mezclaron con 1,53 g (31,12 mmol) de cianuro de sodio y 3,71 g (31,12 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. Luego se vertieron otra vez 27,4 ml de amoniaco acuoso 2 N en metanol y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con 90 ml de diclorometano. El sólido contenido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 4/1 a 1/1). Esto dio 4,94 g del compuesto objetivo (90% de pureza, 84% d. t.).

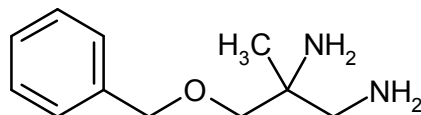
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ES pos):  $m/z = 191$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,34$  (s, 3H), 3,29 - 3,44 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 5H).

### Ejemplo 263A

*rac*-3-(Benciloxi)-2-metilpropan-1,2-diamina



Se añadieron a 6,8 g (32,17 mmol, pureza de aproximadamente el 90%) 2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 262A en 329 ml de THF seco en atmósfera de argón a -78 °C 20,9 ml (20,9 mmol) de hidruro de litio y aluminio (solución 1 N en éter dietílico). La solución de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, 2 h a -20 °C y 2 h a 0 °C. Luego se añadió cuidadosamente 3,22 ml de agua, 3,22 ml de hidróxido de sodio 2 N y 6,44 ml de agua. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con THF y metanol y el filtrado se concentró. Esto dio 8 g del producto en bruto. 7 g de este producto en bruto se purificaron por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1 a 10/1). Esto dio 1,52 g del compuesto objetivo (aproximadamente 28% d. t.).

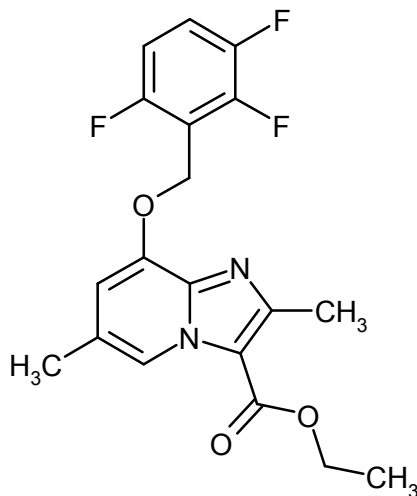
CL-EM (procedimiento 11):  $R_t = 2,05$  min

EM (ES pos):  $m/z = 195$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (s, 3H), 1,39 (s. a., 2H), 2,30-2,47 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,24 - 7,38 (m, 5H).

### Ejemplo 264A

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



3,00 g (12,81 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A, 3,27 g (14,1 mmol) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno y 9,18 g (28,17 mmol) de carbonato de cesio se cargaron inicialmente en 183 ml de DMF seco y se calentaron durante 30 min en un baño de aceite calentado a 60 °C. Luego se añadieron

aproximadamente 1,8 l de agua y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. Esto dio 5,07 g del compuesto del título (99% d. t.; pureza de aproximadamente el 96%).

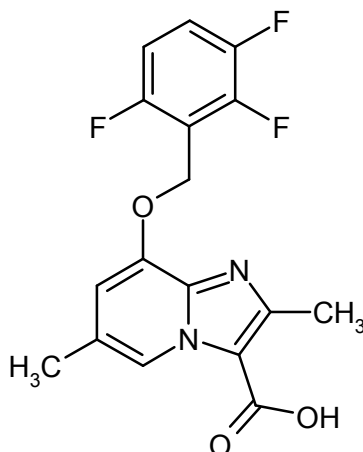
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,14$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (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 la 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 265A

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



10 5,07 g (12,87 mmol) de etil-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato del Ejemplo 264A se disolvieron en 275 ml de THF/metanol (5/1), se añadieron 64,4 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 3,5 h a 40 °C. La mezcla se acidificó a 0 °C con ácido clorhídrico acuoso 6 N a aproximadamente pH 4 y se concentró. El sólido producido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Esto dio 4,77 g (98% d. t.; pureza de aproximadamente el 93%) del compuesto del título.

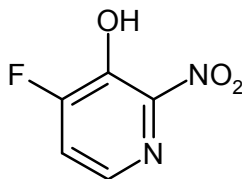
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,37$  (s, 3 H); 2,54 (s, 3 H; superpuesto por la 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).

### 20 Ejemplo 266A

4-Fluoro-2-nitropiridin-3-ol



25 500 mg (3,43 mmol) de clorhidrato de 4-fluoropiridin-3-ol se disolvieron cuidadosamente sometidos a enfriamiento con hielo en 3,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y a 0 °C, se añadieron lentamente 0,21 ml de ácido nítrico concentrado. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se añadió después a 10 g de hielo y se añadieron gota a gota 6 ml de hidróxido de sodio al 45%. El precipitado producido se retiró por filtración y luego se secó durante la noche a presión reducida. Esto dio 191 mg (36% d. t.) del compuesto del título.

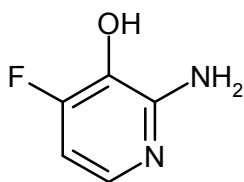
30 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,36$  min

EM (ESneg):  $m/z = 157$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,69$  (dd, 1 H); 7,95 - 8,01 (m, 1 H); 11,97 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 267A

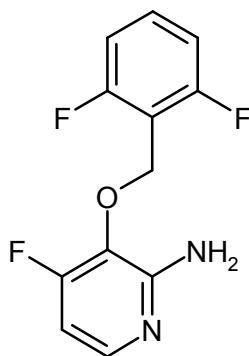
2-Amino-4-fluoropiridin-3-ol



- En atmósfera de argón, 90 mg (0,57 mmol) de 4-fluoro-2-nitropiridin-3-ol del Ejemplo 266A se disolvieron en 30 ml de etanol, se mezclaron con una punta de espátula de paladio sobre carbono activo al 10% y la mezcla se hidrogenó durante 1,5 h a temperatura ambiente a presión normal. La mezcla luego se retiró por filtración sobre gel de sílice y se lavó con mucho etanol. La solución se concentró y se secó. Esto dio 56 mg (77% d. t.) del compuesto del título.
- 5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,16$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 129$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,78$  (s. a., 2 H); 6,42 (dd, 1 H); 7,37 – 7,43 (m, 1 H); 9,47 (s. a., 1 H).

### Ejemplo 268A

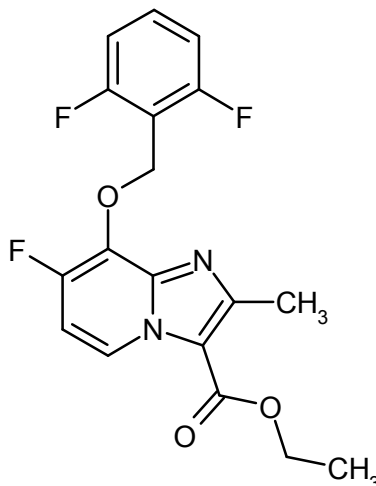
- 10 3-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-4-fluoropiridin-2-amina



- 55 mg (0,43 mmol) de 2-amino-4-fluoropiridin-3-ol del Ejemplo 267A, 98 mg (0,47 mmol) de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno y 308 mg (0,95 mmol) de carbonato de cesio se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF seco y se calentaron durante 15 min en un baño de aceite calentado hasta 50 °C. Luego la mezcla se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 70 mg del compuesto del título (64% d. t.).
- 15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 255$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,06$  (s, 2 H); 6,04 (s. a., 2 H); 6,42 (dd, 1 H); 7,08 – 7,16 (m, 2 H); 7,45 – 7,54 (m, 1 H); 7,62 – 7,69 (m, 1 H).

### 20 Ejemplo 269A

- 8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



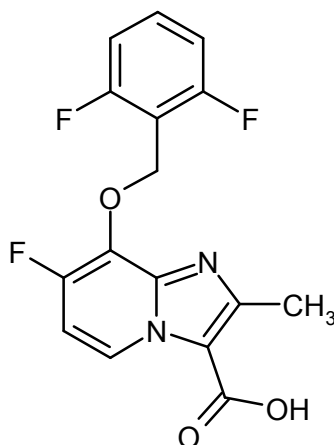
- 500 mg (1,97 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-fluoropiridin-2-amina del Ejemplo 268A se cargaron inicialmente

en atmósfera de argón en 10 ml de etanol, se añadieron 500 mg de tamiz molecular en polvo 4Å y 3,24 g (19,67 mmol) de 2-cloroacetoacetato de etilo y luego la mezcla se calentó durante 48 h a reflujo. Todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío a 85 °C a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 9/1 isocrático). Esto dio 368 mg (39% d. t.;

- 5 pureza de aproximadamente el 76%) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,19$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 365$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (t, 3 H); 2,62 (s, 3 H); 4,38 (c, 2 H); 5,60 (s, 2 H); 7,09 - 7,22 (m, 3 H); 7,47 - 7,56 (m, 1 H); 8,98 (dd, 1 H).

## 10 Ejemplo 270A

Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

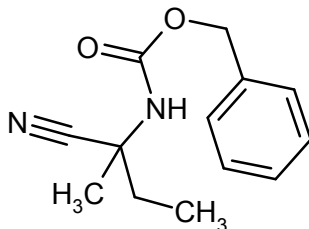


Se añadieron a 365 mg (0,76 mmol; pureza de aproximadamente el 76%) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 269A en 16,6 ml de THF/etanol (5/1) 1,14 ml (1,14 mmol) de solución 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 2,67 ml (2,67 mmol) de solución 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A presión reducida, la mezcla de reacción se liberó al vacío del disolvente orgánico y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 4, enfriando mientras se agita con agua helada. El sólido producido se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Esto dio 236 mg del compuesto objetivo (87% d. t., pureza del 94%).

- 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,83$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,62$  (s, 3 H); 5,60 (s, 2 H); 7,09 - 7,18 (m, 3 H); 7,47 - 7,55 (m, 1 H); 9,04 (dd, 1 H); 13,22 (s. a., 1 H).

## Ejemplo 271A

- 25 (2-Cianbutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



- 5,00 g (50,94 mmol) de 2-amino-2-metilbutanonitrilo [síntesis descrita en: Lonza AG, US 5698704 (1997); Deng, S. L. et al. *Synthesis* 2001, 2445; Hjorringgaard, C. U. et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1329; Ogrel, A. et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 857] se cargaron inicialmente en 50 ml de THF y 6,5 ml de agua, se añadieron 21,83 g (157,92 mmol) de carbonato de potasio y se añadieron a 0 °C lentamente 7,9 ml (56,04 mmol) de clorocarbonato de bencilo (cloroformiato de bencilo). Después de la adición de 8 ml de THF y 3 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba lentamente hasta llegar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se mezcló con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en éter dietílico y se precipitó con éter de petróleo. El producto se por filtración, el sólido se lavó con un poco de éter de petróleo y se secó a alto vacío. Esto dio 11,35 g del compuesto objetivo (93% d. t., pureza del 97%).

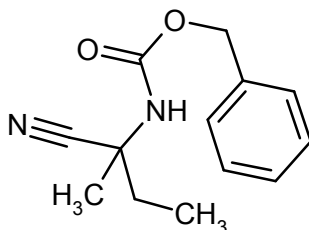
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,97$  min

EM (ES pos):  $m/z = 233$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,95$  (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,75 – 1,95 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 – 7,43 (m, 4H), 7,88 – 8,03 (m, 1H).

### 5 Ejemplo 272A

2-Cianbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



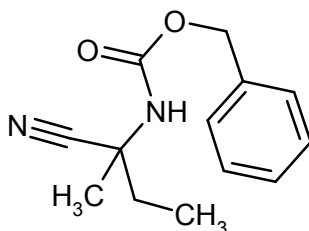
8 g de (2-cianbutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 271A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 3,23 g (>99% ee)

$R_t = 6,69$  min [Daicel Chiralcel OJ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 273A

15 (2-Cianbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



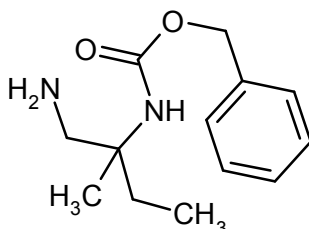
8 g de (2-cianbutan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo del compuesto de ejemplo 271A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero B: rendimiento: 3,18 g (>99% ee)

$R_t = 8,29$  min [Daicel Chiralcel OJ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 274A

(1-Amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



4,00 g (17,22 mmol) de (2-cianbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 272A se disolvieron en 50 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, se mezclaron con 5,33 g de níquel de Raney y se hidrogenaron durante 24 h a aproximadamente 25 bar a temperatura ambiente. La mezcla se retiró por filtración sobre celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 10/0,5). Esto dio 2,20 g del compuesto objetivo (54% d. t.).

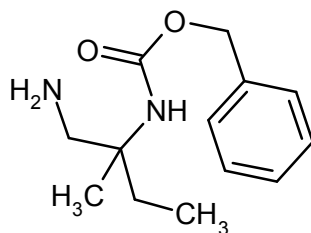
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min

EM (ES pos):  $m/z = 237$  (M+H)<sup>+</sup>



**Ejemplo 275A**

(1-Amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



4,00 g (17,22 mmol) de (2-cianbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 273A se disolvieron en 50 ml de solución 7 N de metanol amoniacal, se añadieron 5,33 g de níquel de Raney y la mezcla se hidrogenó durante 24 h a aproximadamente 25 bar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre celite, se enjuagó bien con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 10/0,5).

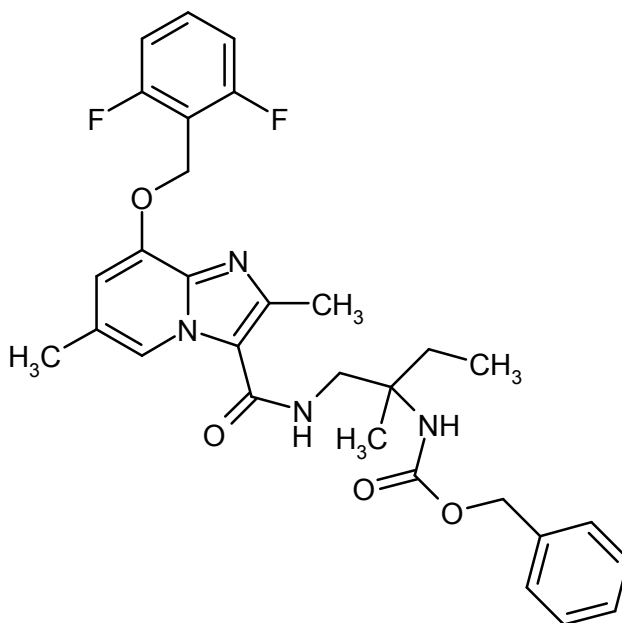
Esto dio 3,56 g del compuesto objetivo (87% d. t.).

CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 1,40$  min

EM (ES pos):  $m/z = 237$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 276A**

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



2,34 g (6,75 mmol; pureza de aproximadamente el 96%) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 2,82 g (7,43 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 2,62 g (20,25 mmol) de N,N-diisopropil-etilamina se cargaron inicialmente en 43 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 1,80 g (7,43 mmol) de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato (enantiómero A) del Ejemplo 274A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 200 ml de agua y la solución de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido producido se filtró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 3,55 g del compuesto objetivo (96% d. t.).

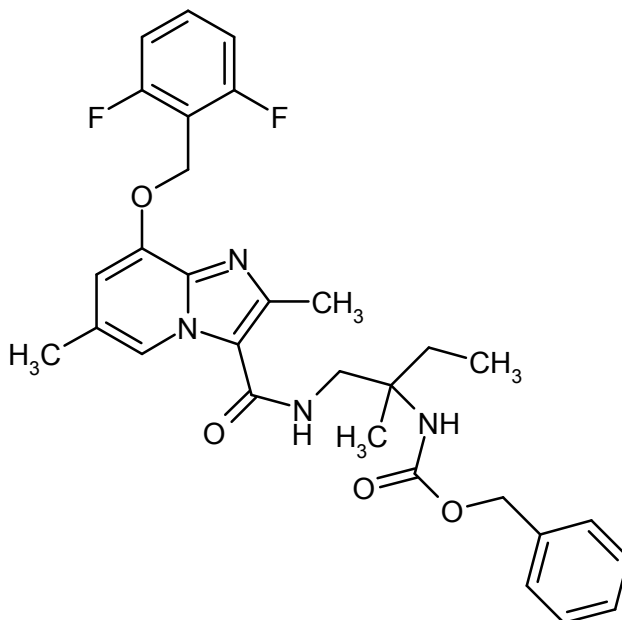
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,08$  min

EM (ES pos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,52 - 1,63 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,98 (s. a., 1H), 7,05 (s, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 7H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,75 (s. a., 1H), 8,48 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo de la señal de DMSO].

**Ejemplo 277A**

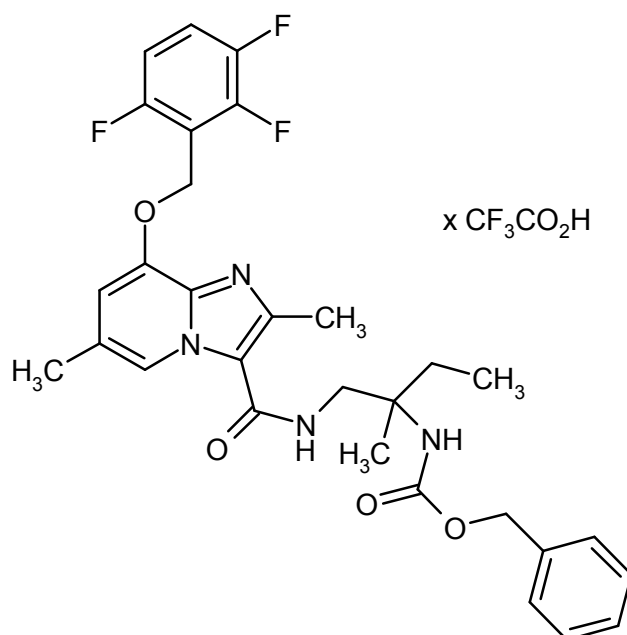
{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



- 5 1,40 g (4,03 mmol; pureza de aproximadamente el 96%) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 1,69 g (4,43 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU) y 1,56 g (12,09 mmol) de N,N-diisopropil-etilamina se cargaron inicialmente en 26 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 1,00 g (4,23 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 275A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otra vez 48 mg (0,20 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 200 ml de agua y la solución de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se lavó dos veces con agua. Esto dio 2,06 g del compuesto objetivo (89% d. t.; pureza de aproximadamente el 96%). El filtro utilizado se enjuagó con acetonitrilo y el disolvente se concentró. Esto dio otra vez 0,12 g del compuesto objetivo (5% d. t.; pureza de aproximadamente el 96%).
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,08$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 7H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo de la señal de DMSO].
- 20

**Ejemplo 278A**

Trifluoroacetato {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



282 mg (0,81 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 337 mg (0,89 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU) y 313 mg (2,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 5,1 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 219 mg (0,93 mmol) de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato (enantiómero A) del Ejemplo 274A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió un poco de agua / acetonitrilo a la mezcla de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 389 mg del compuesto objetivo (71% d. t.).

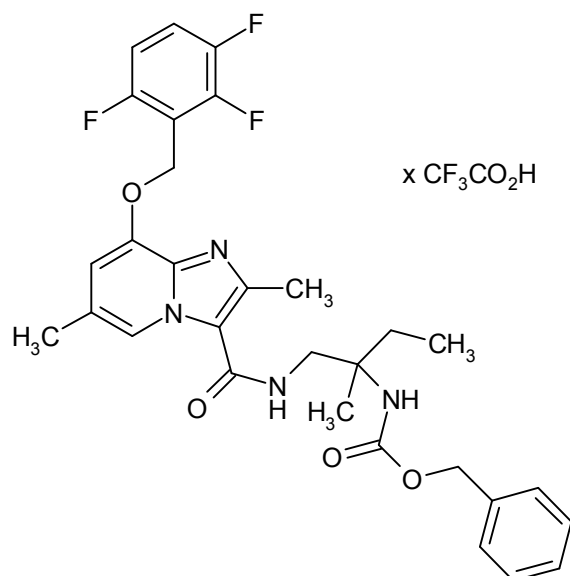
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,14$  min

EM (ES pos):  $m/z = 569$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,49 - 1,62 (m, 1H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 2H; superpuesta con la señal del disolvente), 4,95 - 5,05 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,22 - 7,43 (m, 7H), 7,64 - 7,74 (m, 1H), 8,18 (s. a., 1H), 8,53 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo de la señal de DMSO].

### Ejemplo 279A

Trifluoroacetato {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



282 mg (0,81 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 337 mg (0,89 mmol) de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) y 313 mg (2,42 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 5,1 ml de DMF y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 200 mg (0,85 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 275A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de reacción un poco de agua / acetonitrilo y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 206 mg del compuesto objetivo (36% d. t.; pureza del 97%).

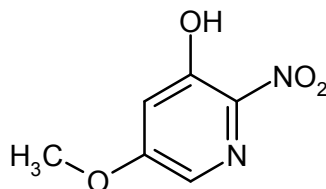
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,13$  min

EM (ES pos):  $m/z = 569$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,49 - 1,62 (m, 1H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,49 - 3,61 (m, 2H; superpuesta con la señal del disolvente), 4,95 - 5,05 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,23 - 7,46 (m, 7H), 7,64 - 7,74 (m, 1H), 8,20 (s. a., 1H), 8,53 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo de la señal de DMSO].

### 15 Ejemplo 280A

5-Metoxi-2-nitropiridin-3-ol



1) En atmósfera de argón, se añadieron lentamente 1,46 g (4,8 mmol) de nitrato de tetra-*n*-butilamonio, a 0 °C, lentamente a 0,68 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético (4,8 mmol) en 10 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C.

2) 500 mg (4 mmol) de 5-metoxipiridin-3-ol se disolvieron en un matraz de reacción separado en atmósfera de argón en 10 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a -30 °C la solución de la etapa 1). La mezcla de reacción se agitó en baño de descongelamiento (no más caliente que 0 °C) durante 4 h. La solución de reacción se añadió a Kieselguhr, la mezcla se concentró a una temperatura relativamente baja y el producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1). Esto dio 637 mg del compuesto objetivo (94% d. t.).

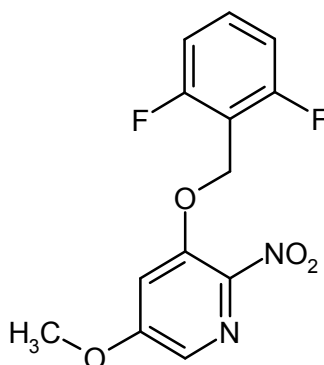
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 171$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 3,90$  (s, 3 H), 7,11 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 11,35 (a. 1 H).

### 30 Ejemplo 281A

3-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-nitropiridina



Se añadieron a 0,76 g (4,47 mmol) de 5-metoxi-2-nitropiridin-3-ol del Ejemplo 280A y 2,18 g (6,70 mmol) de carbonato de cesio en 12,5 ml de DMF 0,93 g (4,47 mmol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 1,28 g (97% d. t.) del compuesto del título.

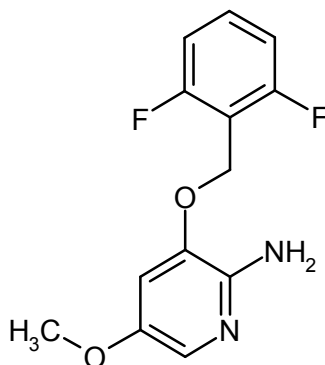
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 297$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4,00 (s, 3 H), 5,42 (s, 2 H), 7,21 (t, 2 H), 7,58 (quint, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H).

### Ejemplo 282A

3-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-5-metoxipiridin-2-amina



5

A 1,25 g (4,22 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-nitropiridina del Ejemplo 281A en 12,7 ml de etanol se añadieron 0,73 g (13,1 mmol) de hierro en polvo y se calentaron a reflujo. 3,23 ml (38,8 mmol) de ácido clorhídrico acuoso concentrado se añadieron lentamente gota a gota y se agitó la mezcla durante otros 30 min a reflujo. La reacción se enfrió y se agitó en una mezcla de hielo/agua y se agitó durante 30 min. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, la fase acuosa se hizo alcalina con lejía de sosa acuosa 1 N y se agitó con diclorometano y la mezcla se retiró por filtración sobre celite. La torta de filtro se lavó con diclorometano y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 974 mg del compuesto objetivo (85% d. t.).

10

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,61 min

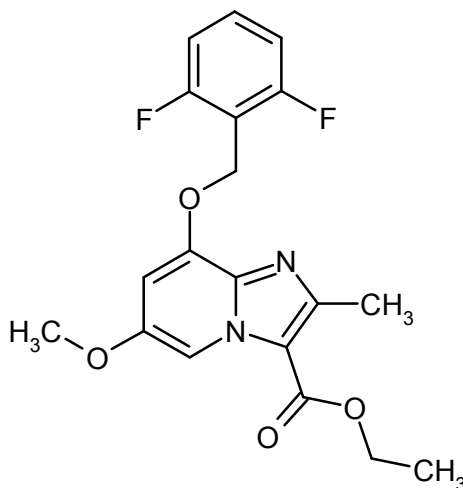
EM (ES pos):  $m/z$  = 267 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,72 (s, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 7,04 (d, 1 H), 7,20 (t, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,55 (quint, 1 H).

15

### Ejemplo 283A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20

A 0,97 g (3,64 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxipiridin-2-amina del Ejemplo 282A se añadieron 0,93 g de tamiz molecular en polvo 3Å y 6,0 g (36,43 mmol) de 2-cloroacetoacetato de etilo y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo de hielo seco a una temperatura del baño de agua de 85 °C. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 isocrático). Esto dio 583 mg del compuesto objetivo (41% d. t.).

25

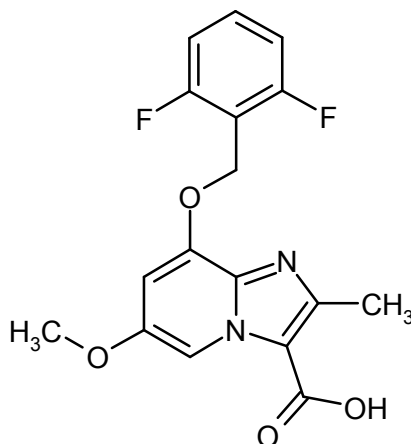
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,09 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 377 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,36 (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; cubierto por señal de DMSO), 3,83 (s, 3 H), 4,37 (c, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,60 (quint, 1 H), 8,58 (d, 1 H).

**Ejemplo 284A**

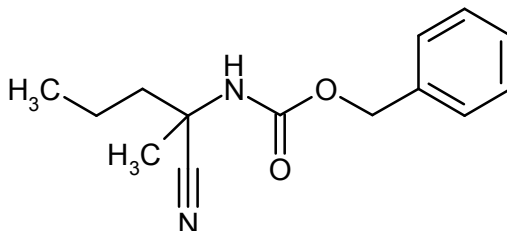
Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 5 7,7 ml de solución acuosa 1 M de hidróxido de litio se añadieron a 580 mg (1,54 mmol) de etil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato del Ejemplo 283A en 33 ml de THF/metanol (5/1) y se agitó durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió, sometida a enfriamiento en hielo se ajustó a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 6 N y luego en un evaporador rotativo se liberó de los disolventes orgánicos. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y luego se secó a alto vacío. Esto dio 507 mg del compuesto objetivo (94% d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 349$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO), 3,85 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 7,20 – 7,32 (m, 3 H), 7,61 (quint, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 13,40 (s. a., 1 H).

**Ejemplo 285A**

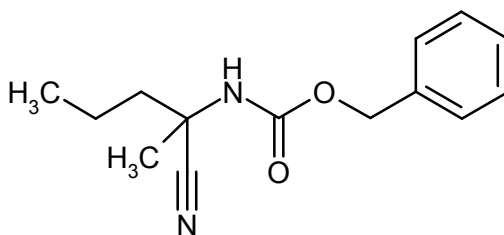
- 15 (2-Cianpentan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



- 20 Se añadieron 76,4 g (552,7 mmol) de carbonato de potasio a 20 g (178,3 mmol) de *rac*-2-amino-2-metilpentanonitrilo (descrito en: Deng, S L. et al., Synthesis 2001, 2445-2449; Freifelder, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 1960, 696-698) y 2,63 l de THF/agua (8/1) con . A 0 °C, se añadieron gota a gota 27,6 ml (196,1 mmol) de éster bencílico de ácido clorofómico lentamente y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua al residuo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4/1). Esto dio 43,84 g del compuesto objetivo (76% d. t., pureza del 76%).
- 25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90$  (t, 3H), 1,31 - 1,48 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,70 - 1,88 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 8,00 (s. a., 1H).

**Ejemplo 286A**

- 30 (2-Cianpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) de 285A



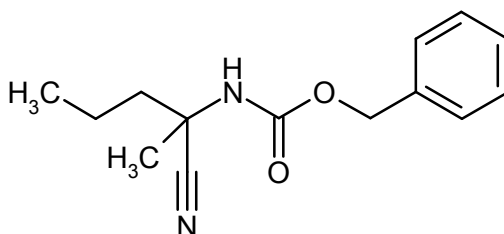
43,8 g (135,3 mmol) de rac-bencil-(2-cianpentan-2-il)carbamato del Ejemplo 285A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 50 mm, fase móvil: 85% CO<sub>2</sub>, 15% metanol, caudal: 250 ml/min; temperatura: 28 °C, contrapresión: 100 bar, detección: 220 nm].

5 Enantiómero A: rendimiento: 13,13 g (>99% ee)

R<sub>t</sub> = 2,76 min [SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 90% CO<sub>2</sub>, 10% metanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

### Ejemplo 287A

(2-Cianpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) de 285A



10

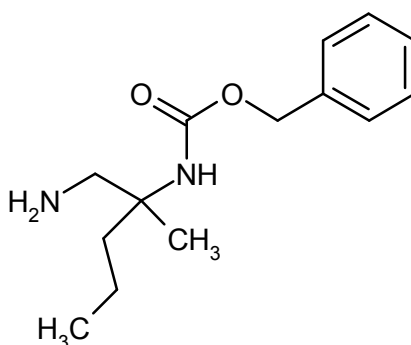
43,8 g (135,3 mmol) de (2-cianpentan-2-il)carbamato de rac-bencilo del Ejemplo 285A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 50 mm, fase móvil: 85% CO<sub>2</sub>, 15% metanol, caudal: 250 ml/min; temperatura: 28 °C, contrapresión: 100 bar, detección: 220 nm].

Enantiómero B: rendimiento: 13,48 g (aproximadamente 90,4% ee)

15 R<sub>t</sub> = 3,93 min [SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 90% CO<sub>2</sub>, 10% metanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

### Ejemplo 288A

(1-Amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)

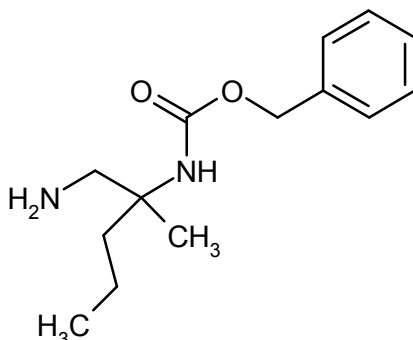


20 13,1 g (53,31 mmol) de *ent*-bencil-(2-cianpentan-2-il)carbamato (enantiómero A) del Ejemplo 286A VAK5346-1-3 se disolvieron en 155 ml de solución amoniacal 7 N en metanol y en atmósfera de argón se añadieron 16,5 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche en el autoclave a 20-30 bar. La mezcla se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se lavó con metanol, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 40/1 a 20/1). Esto dio 9,85 g del compuesto objetivo (63% d. t., pureza del 86%).

25 CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,58 min

EM (ES pos): m/z = 251 (M+H)<sup>+</sup>

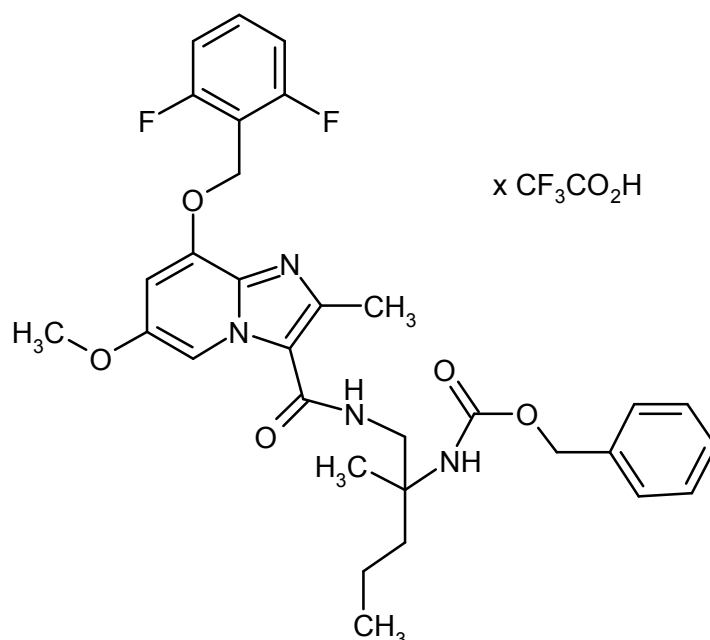
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,83 (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,37 (s. a., 2H), 1,42 - 1,51 (m, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,69 (s. a., 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H).

**Ejemplo 289A**(1-Amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)

- 5 13,5 g (54,73 mmol) de *ent*-bencil-(2-cianpentan-2-il)carbamato (enantiómero B) del Ejemplo 287A VAK5347-1-4 se disolvieron en 159 ml de solución amoniacal 7 N en metanol y añadieron en atmósfera de argón 16,95 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche en el autoclave a 20-30 bar. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre celite, se lavó con metanol, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (10/1) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 251$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83$  (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,37 (s. a., 2H), 1,42 - 1,51 (m, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,69 (s. a., 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H).

**Ejemplo 290A**

- 15 Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



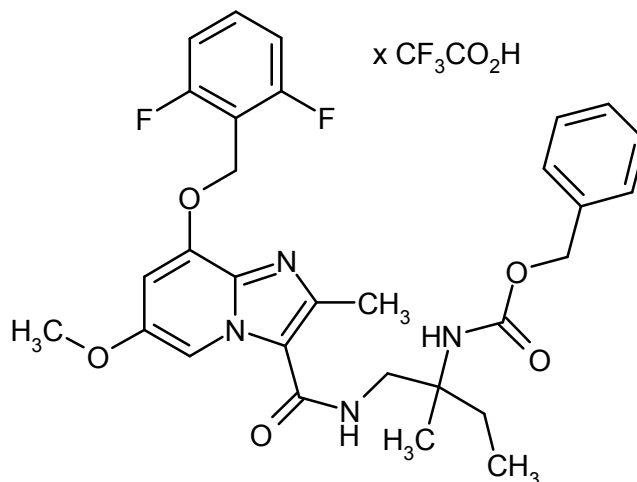
- 20 156 mg (0,41 mmol) de HATU y 0,28 ml (1,58 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se añadieron a 110 mg (0,32 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 284A. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se añadieron 103 mg (0,41 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió TFA a la mezcla de reacción, que se separó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se evaporaron en un evaporador rotativo. Esto dio 180 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).
- 25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,15$  min



EM (ES pos):  $m/z = 581$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 291A

Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



5

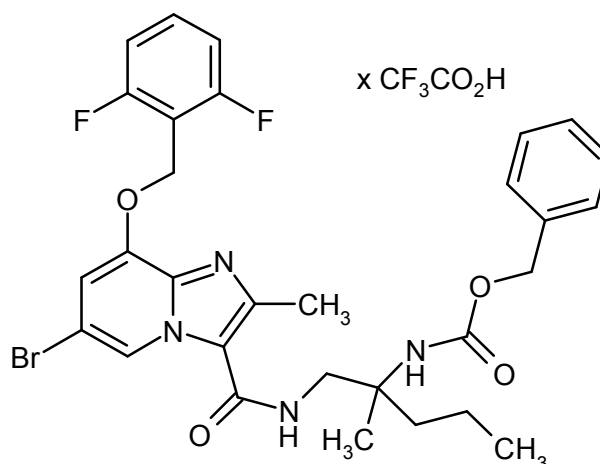
A 110 mg (0,32 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 284A se añadieron 156 mg (0,41 mmol) de HATU y 0,28 ml (1,58 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se añadieron después 97 mg (0,41 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 274A y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción TFA que se separó después por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 157 mg del compuesto objetivo (73% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,09$  min

EM (ES pos):  $m/z = 567$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### 15 Ejemplo 292A

Trifluoroacetato de {1-[(6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



2,57 g (7,99 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio y 4 ml (36,31 mmol) de 4-metilmorfolina se añadieron a 2,88 g (7,26 mmol) de ácido 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 19A. Luego se añadieron 2,0 g (7,99 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución de reacción 200 ml de agua y el sólido obtenido se agitó durante aproximadamente 30 min, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 4,41 g del compuesto objetivo (73% d. t., pureza del 76%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,38$  min

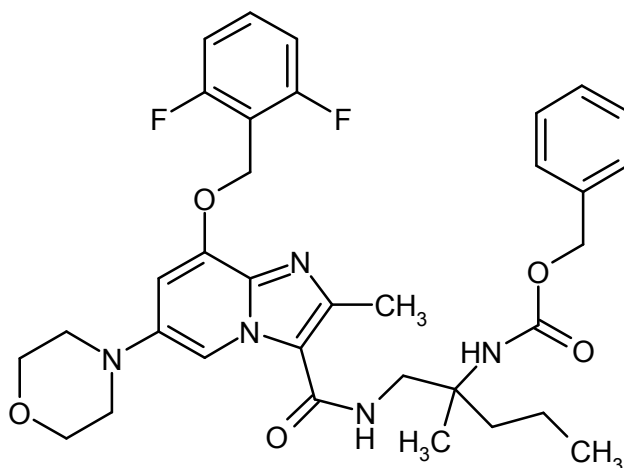
25

EM (ES pos):  $m/z = 629$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,08 (s. a., 1H), 7,21 - 7,37 (m, 7H), 7,40 (s, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 1H), 8,83 (s, 1H).

## 5 Ejemplo 293A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



10 Se añadieron a 50 mg (0,07 mmol) de trifluoroacetato de {1-[(6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 292A, 0,02 ml (0,20 mmol) de morfolina, 9 mg (0,09 mmol) de terc-butilato de sodio, 2,5 mg (0,003 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 3,8 mg (0,008 mmol) de dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano [X-PHOS] en atmósfera de argón con 1,7 ml de tolueno (abs.) y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La solución de reacción se concentró, el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto se extrajo nuevamente en diclorometano, una vez se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La fracción de producto se purificó luego otra vez por medio de cromatografía en capa fina (fase móvil: diclorometano/metanol = 20/1). Esto dio 11 mg del compuesto objetivo (26% d. t.).

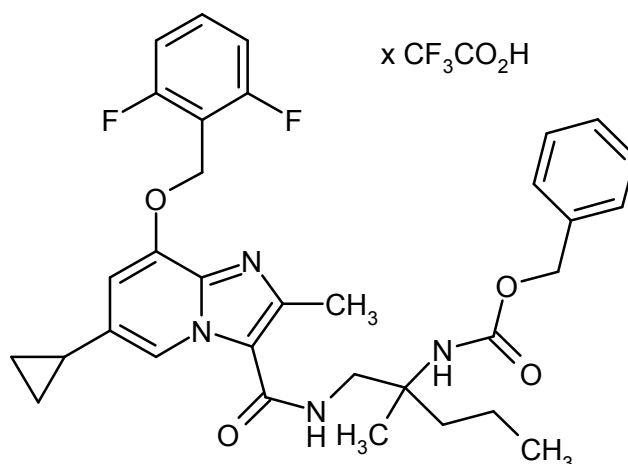
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,09$  min

EM (ES pos):  $m/z = 636$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 2,50 (s, 3H bajo el pico de disolvente), 3,05 (t, 4H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 3,76 (t, 4H), 4,99 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 5H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 8,16 - 8,21 (m, 1H).

## Ejemplo 294A

Trifluoroacetato de {1-[(6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



50 mg (0,07 mmol) de trifluoroacetato de *ent*-bencil-{1-[(6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato (enantiómero B) del Ejemplo 292A, 7,5 mg (0,09 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 57 mg (0,27 mmol) de fosfato de potasio, 3 mg (0,01 mmol) de triclohexilfosfina y 1,2 mg (0,005 mmol) de acetato de paladio (II) se cargaron inicialmente en atmósfera de argón y se añadieron 0,6 ml de tolueno/agua 20/1. Se hizo pasar argón durante 5 min a través de la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 27 mg del compuesto objetivo (56% d. t.).

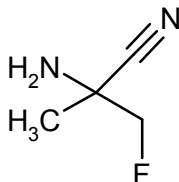
CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,20 min

EM (ES pos): m/z = 591 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,80 - 0,92 (m, 6H), 1,02 (d, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,24 - 1,36 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H), 1,73 - 1,82 (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 2,55 (s. a., 3H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,44 (s. a., 2H), 7,08 (s. a., 1H), 7,22 - 7,41 (m, 9H), 7,62 (quint, 1H), 8,54 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 295A

*rac*-2-Amino-3-fluoro-2-metilpropanonitrilo



El compuesto del título se conoce de la bibliografía:

1) McConati, J. et al., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45, 2240-2249.

2) Bergmann, E.D. et al., Journal of the Chemical Society 1963, 3462-3463.

Procedimiento adicional:

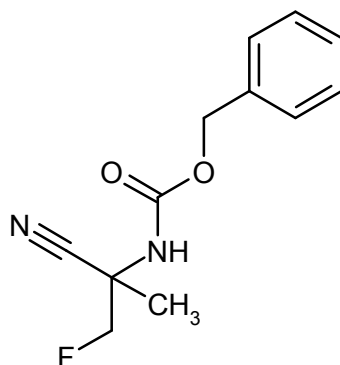
1,0 g (0,94 ml; 13,15 mmol) de fluoroacetona se cargó inicialmente en 11 ml de amoníaco 2 N en metanol. A temperatura ambiente se añadieron sucesivamente 721 mg (14,72 mmol) de cianuro de sodio y 788 mg (14,72 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. La solución de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con cloruro de metileno. A partir de las aguas madres se destiló cloruro de metileno y metanol a presión normal. Esto dio 1,32 g del compuesto objetivo (89% d. t., pureza de aproximadamente el 90%). El producto se usó sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

CG-EM (procedimiento 14): R<sub>t</sub> = 1,64 min

EM (Elpos): m/z = 87 (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 296A

(2-Cian-1-fluoropropan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



A 1,34 g (11,83 mmol, aproximadamente al 90%) de *rac*-2-amino-3-fluoro-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 295A se añadieron 5,07 g (36,67 mmol) de carbonato de potasio en 29 ml de THF/agua (9/1). A 0 °C se añadieron lentamente gota a gota 1,69 ml (11,83 mmol) de éster bencilico de ácido clorofómico y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se decantó y la fase acuosa se agitó dos veces con THF y el THF luego se decantó. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se resiraron por filtración y se concentraron. El residuo se separó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/ acetato de etilo 7/3- 9/1) y las fracciones de producto se evaporaron en un evaporador rotativo. Esto dio 1,89 g del compuesto objetivo (66% d. t.; pureza del 97%).

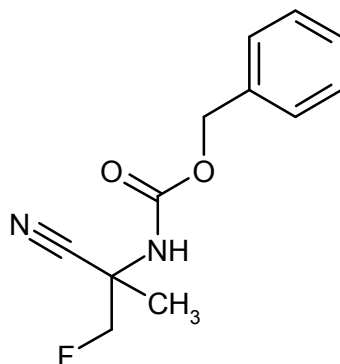
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,89$  min

EM (ES pos):  $m/z = 237$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,58$  (d, 3H), 4,47 - 4,78 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 8,34 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 297A

15 (2-Cian-1-fluorpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



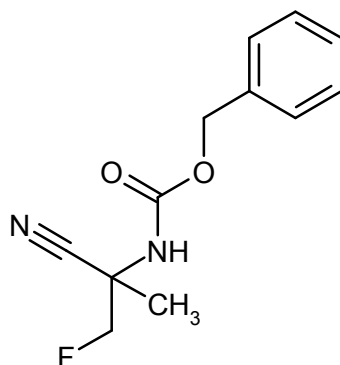
3,0 g (12,69 mmol) de *rac*-bencil-(2-cian-1-fluorpropan-2-il)carbamato del Ejemplo 296A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% de isohexano, 20% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

20 Enantiómero A: rendimiento: 1,18 g (>99% ee)

$R_t = 5,37$  min [Daicel Chiralcel AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% 2-propanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 298A

(2-Cian-1-fluorpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



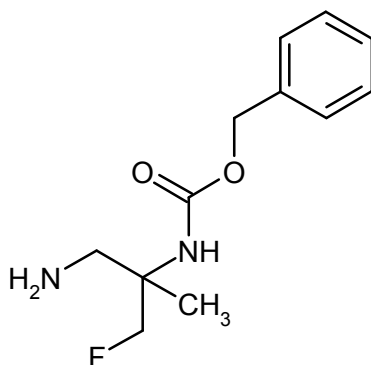
3,0 g (12,69 mmol) (2-cian-1-fluoropropan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 296A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 80% de isohexano, 20% de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

5 Enantiómero B: rendimiento: 1,18 g (>99% ee)

$R_t$  = 6,25 min [Daicel Chiralcel AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% 2-propanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 299A

(1-Amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



10

En atmósfera de argón, se añadieron a 1,2 g (5,08 mmol) de (2-cian-1-fluoropropan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 296A en 14,9 ml de amoníaco 7 N en metanol con 1,55 g de níquel de Raney (suspensión acuosa) y la mezcla se hidrogenó durante 24 horas a aproximadamente 25 bar de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró. Esto dio 1,2 g del compuesto objetivo (98% d. t.).

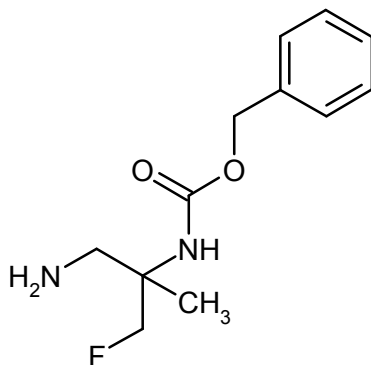
15

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,49 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 241 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 300A

(1-Amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



En atmósfera de argón, a 1,2 g (5,08 mmol) de *ent*-bencil-(2-cian-1-fluorpropan-2-il)carbamato (enantiómero A) del Ejemplo 297A en 14,9 ml de amoníaco 7 N en metanol se añadieron 1,55 g de níquel de Raney (suspensión acuosa) y la mezcla se hidrogenó durante 24 horas a aproximadamente 25 bar de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró. Esto dio 700 mg del compuesto objetivo (57% d. t.; pureza de aproximadamente el 85%).

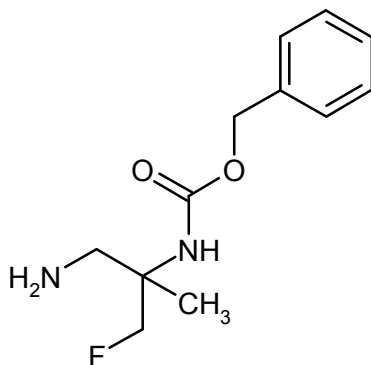
5

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,52$  min

EM (ES pos):  $m/z = 241$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 301A

(1-Amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



10

En atmósfera de argón, a 1,2 g (5,08 mmol) de (2-cian-1-fluorpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 298A en 14,9 ml de amoníaco 7 N en metanol se añadieron 1,55 g de níquel de Raney (suspensión acuosa) y la mezcla se hidrogenó durante 24 horas a aproximadamente 25 bar de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró. Esto dio 1,2 g del compuesto objetivo (98% d. t.; pureza de aproximadamente el 85%).

15

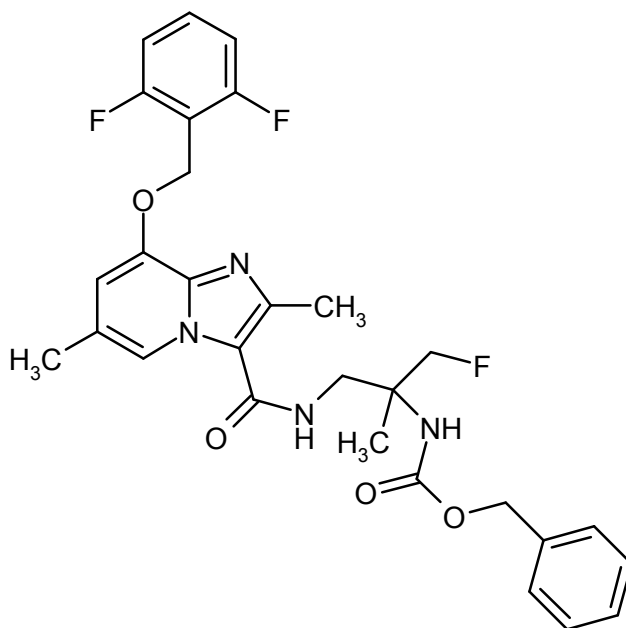
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,50$  min

EM (ES pos):  $m/z = 241$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 302A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *rac*-bencilo

20



En atmósfera de argón, 147 mg (0,44 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 185 mg (0,49 mmol) de HATU y 0,31 ml (1,77 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 7 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 112 mg (0,39 mmol) de (1-amino-3-fluoro-2-

metilpropan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 299A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 56 mg del compuesto objetivo (23% d. t.).

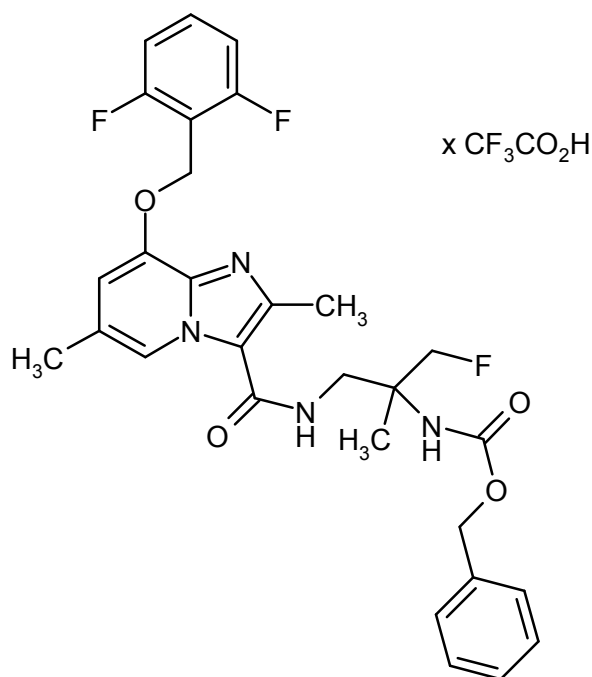
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,25 - 1,29$  (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 4,45 - 4,56 (m, 1H), 4,57 - 4,69 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,02 (s. a., 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,89 (s. a., 1H), 8,46 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

## 10 Ejemplo 303A

Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



15 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 180 mg (0,47 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 2,9 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 134 mg (0,47 mmol, al 85 %) de (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 300A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se

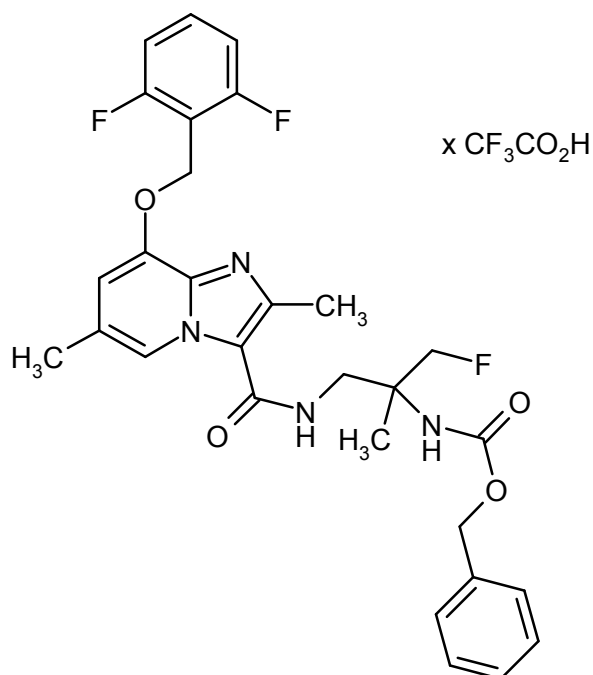
20 concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 148 mg del compuesto objetivo (47% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,03$  min

EM (ES pos):  $m/z = 555$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 304A

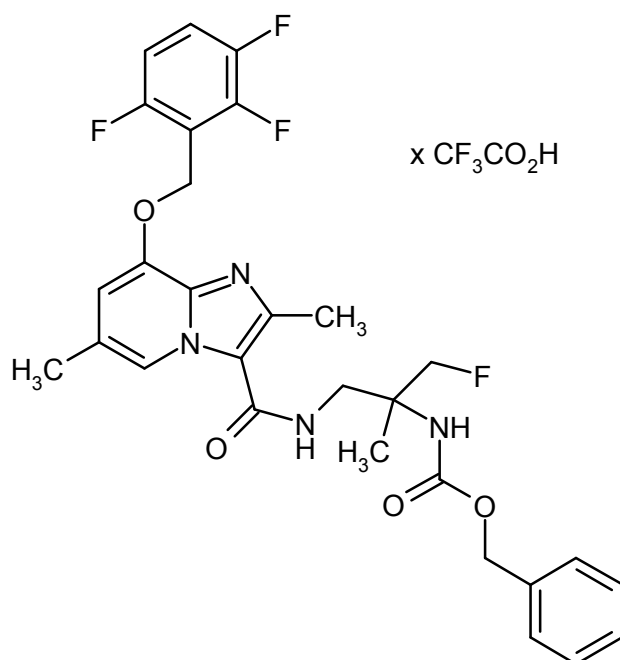
25 Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



- 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 180 mg (0,47 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 2,9 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 134 mg (0,47 mmol, al 85%) de (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 301A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 201 mg del compuesto objetivo (67% d. t.).
- 5 CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,04 min
- 10 EM (ES pos): m/z = 555 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 305A

Trifluoroacetato de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)

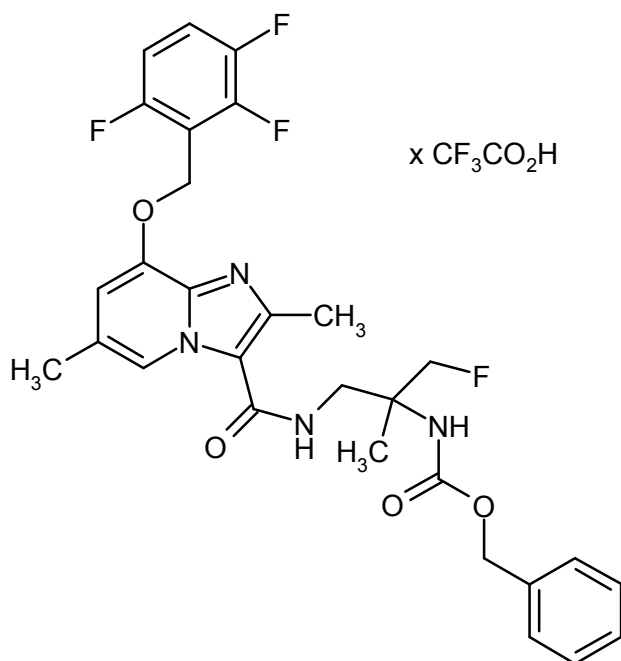




150 mg (0,43 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 171 mg (0,45 mmol) de HATU y 0,22 ml (1,29 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 2,7 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 127 mg (0,45 mmol, al 85%) de (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 300A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se evaporaron en un evaporador rotativo. Esto dio 170 mg del compuesto objetivo (50% d. t., pureza del 87%).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,05$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 573$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 306A

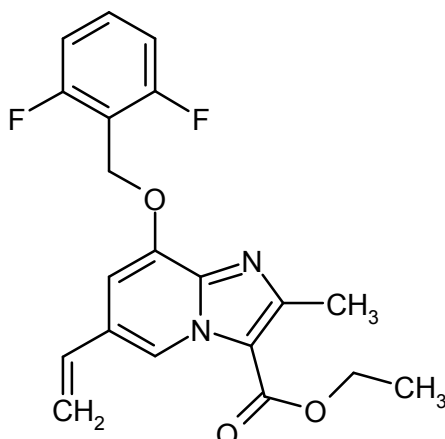
Trifluoroacetato de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



15 150 mg (0,43 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 171 mg (0,45 mmol) de HATU y 0,22 ml (1,29 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 2,7 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 127 mg (0,45 mmol, al 85%) de (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 301A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 202 mg del compuesto objetivo (69% d. t., pureza del 96%).  
 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,06$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 573$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 307A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

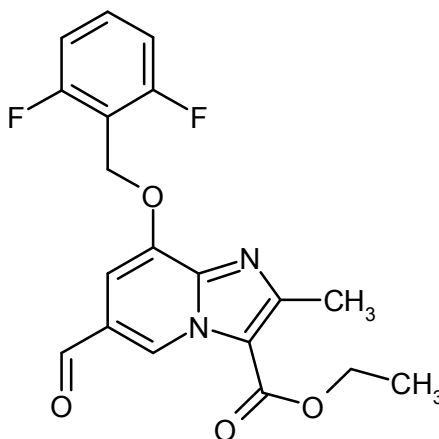


En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 1,0 g (2,35 mmol) de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 18A, 945 mg (7,06 mmol) de viniltrifluoroborato de potasio, 1,64 ml (11,76 mmol) de trietilamina y 388 mg (0,48 mmol) de dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfan)]paladio (II)-diclorometano en 50 ml de 2-propanol y la mezcla se agitó durante 30 min a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se mezcló con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 876 mg del compuesto objetivo (rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin ulterior purificación para la siguiente reacción.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,20$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 308A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



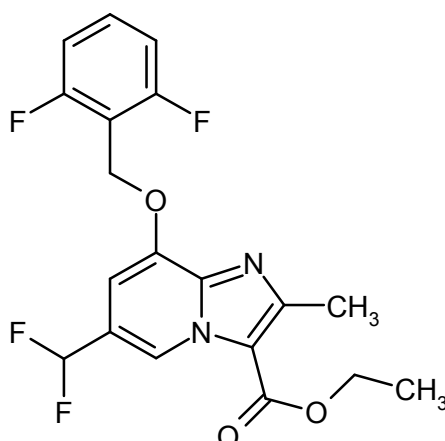
A 876 mg (2,35 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 307A se añadieron en 20 ml de THF/agua (1/1) 1,45 ml (0,24 mmol, solución al 4% en agua) de tetróxido de osmio y 1,52 g (7,13 mmol) de peryodato de sodio y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de y la mezcla se lavó tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Esto dio 478 mg del compuesto objetivo (54% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,12$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,39$  (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,41 (c, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

#### Ejemplo 309A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



En atmósfera de argón, se añadieron gota a gota a 235 mg (0,63 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 308A en 4 ml de diclorometano abs. 0,50 ml (3,77 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se mezcló cuidadosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases obtenidas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 249 mg del compuesto objetivo (rendimiento cuantitativo).

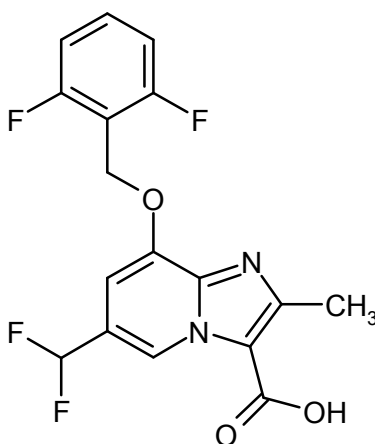
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,19$  min

EM (ES pos):  $m/z = 397$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,11 - 7,40 (m, 4H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 9,17 - 9,21 (m, 1H).

### Ejemplo 310A

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



A 247 mg (0,62 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 309A se añadieron en 6 ml de THF/metanol (5/1) con 45 mg (1,87 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla de reacción luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y durante la noche se secó a alto vacío. Esto dio 202 mg del compuesto objetivo (88% d. t.).

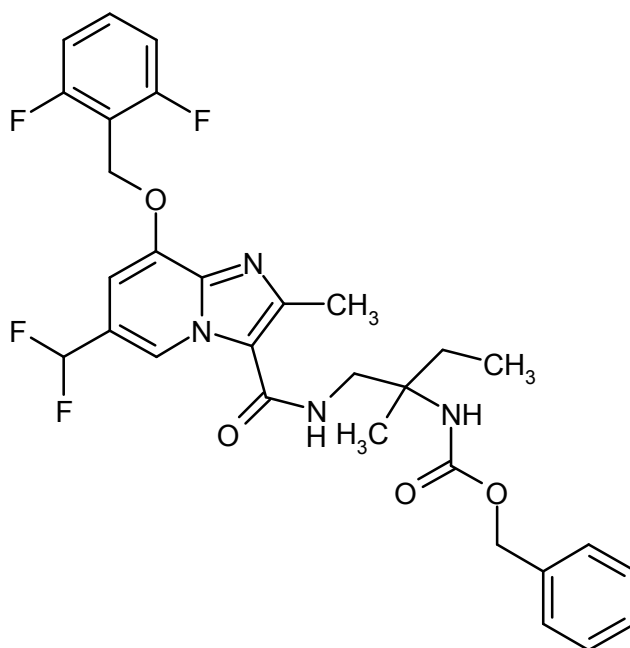
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,89$  min

EM (ES pos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,57$  (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,10 - 7,41 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 13,38 (s, 1H).

### Ejemplo 311A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



A 102 mg (0,28 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 310A se añadieron 126 mg (0,33 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,38 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 98 mg (0,41 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 274A a la solución de reacción, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el producto se purificó luego por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 124 mg del compuesto objetivo (77% d. t.).

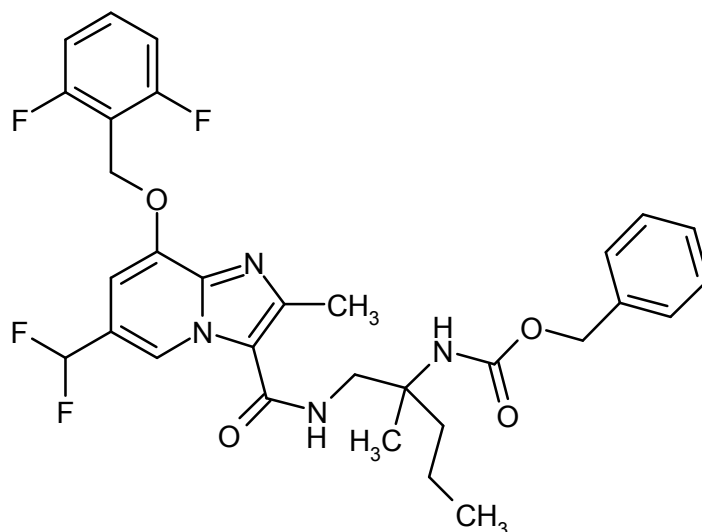
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,23$  min

EM (ES pos):  $m/z = 587$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,49 - 1,61 (m, 1H), 1,77 - 1,87 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 9H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,98 (s, 1H).

### Ejemplo 312A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



A 102 mg (0,28 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 310A se añadieron 126 mg (0,33 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,38 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 103 mg (0,41 mmol) de (1-amino-2-

metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A a la solución de reacción, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el producto se purificó luego por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 123 mg del compuesto objetivo (74% d. t.).

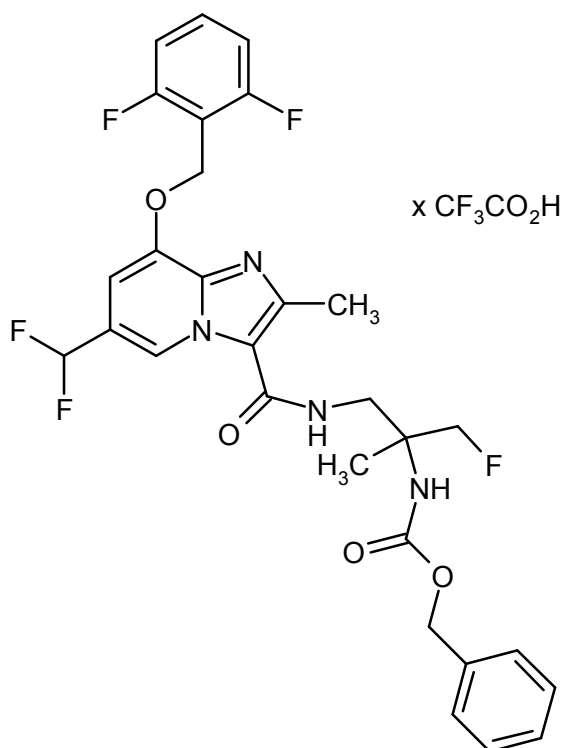
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,31$  min

EM (ES pos):  $m/z = 601$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,44 - 1,57 (m, 1H), 1,68 - 1,82 (m, 1H), 3,49 - 3,58 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,01 - 7,38 (m, 10H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,98 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo 313A

Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



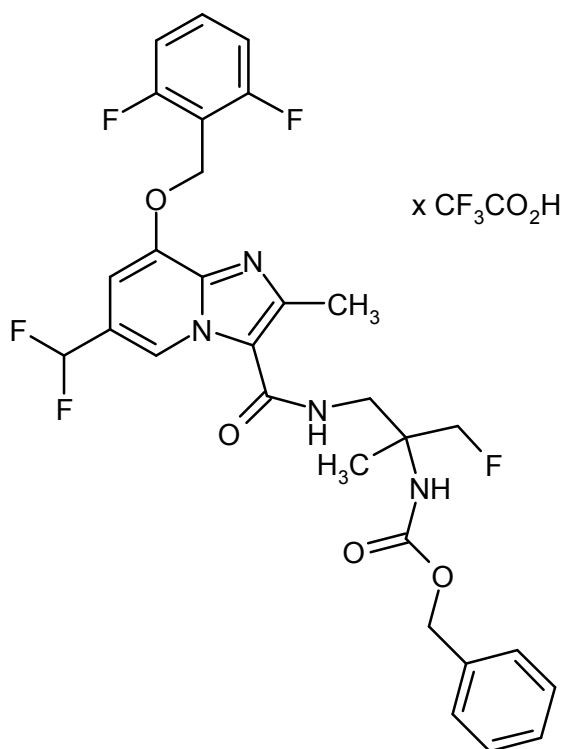
15 50 mg (0,14 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 310A, 54 mg (0,14 mmol) de HATU y 0,07 ml (0,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron en 0,9 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 40 mg (0,14 mmol, 85%) de (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 300A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA a la solución de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 75 mg del compuesto objetivo (78% d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,19$  min

EM (ES pos):  $m/z = 591$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 314A

25 Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



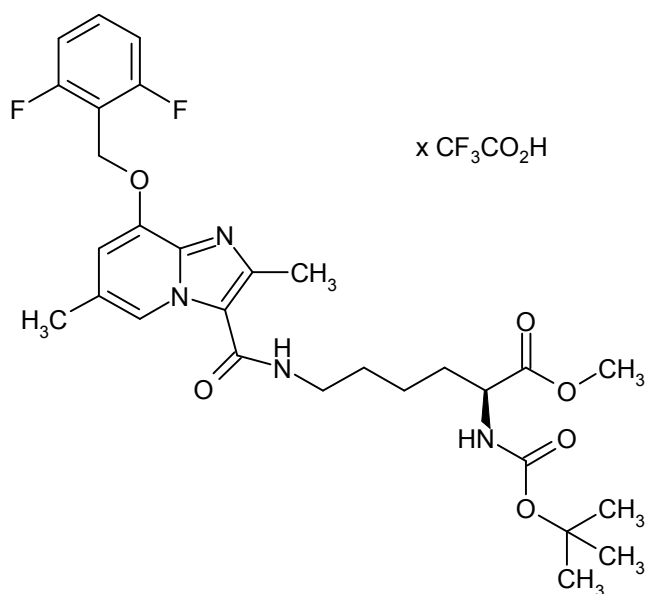
50 mg (0,14 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 310A, 54 mg (0,14 mmol) de HATU y 0,07 ml (0,41 mmol) de N,N-diisopropiletamina se agitaron en 0,9 ml de DMF durante 20 min, luego se añadieron 40 mg (0,14 mmol, al 85%) de *ent*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato (enantiómero B) del Ejemplo 301A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA a la solución de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 47 mg del compuesto objetivo (44% d. t., pureza de aproximadamente el 89%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,20$  min

EM (ES pos):  $m/z = 591$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 315A

Trifluoroacetato de N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>6</sup>-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-L-lisinato de metilo

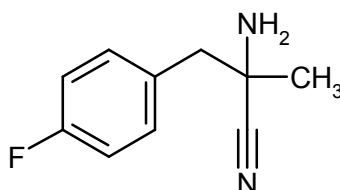


300 mg (0,90 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 377 mg (1,17 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio y 0,5 ml (4,51 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 5,75 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se añadieron 318 mg (0,99 mmol) de acetato de N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-L-lisinato de metilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 188 mg (0,59 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio, 0,4 ml (3,61 mmol) de 4-metilmorfolina y 376 mg (1,17 mmol) de acetato de metil-N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-L-lisinato a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 205 mg del compuesto objetivo (33% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,95 min  
 EM (ES pos): m/z = 575 (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,30 - 1,43 (m, 13H), 1,48 - 1,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,54 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,30 (c, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,91 - 3,98 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 8,50 - 8,55 (m, 1H).

### Ejemplo 316A

*rac*-2-Amino-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

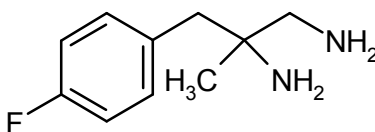


1,0 g (6,57 mmol) de 4-fluorofenilacetona se cargaron inicialmente en 13,1 ml de amoniaco 2 N en metanol, se añadieron 361 mg (7,36 mmol) de cianuro de sodio y 877 mg (7,36 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de diclorometano y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (columna RP18, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4/1 a 1/1). Esto dio 340 mg del compuesto objetivo (23% d. t., pureza del 81%).

CL-EM (procedimiento 15): R<sub>t</sub> = 1,87 min  
 EM (ES pos): m/z = 179 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,30 (s, 3H), 2,87 (c, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H).

### Ejemplo 317A

*rac*-3-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1,2-diamina

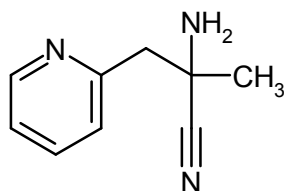


340 mg (1,54 mmol, pureza de aproximadamente el 81%) de *rac*-2-amino-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 316A se disolvieron en 2 ml de etanol y se añadieron 4,6 ml (4,64 mmol) de ácido clorhídrico 1 N en etanol. 5,2 mg (0,02 mmol) de óxido de platino (IV) se añadieron y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 horas a 3 bar. Esto dio otra vez 5 mg (0,02 mmol) de óxido de platino (IV) a la solución de reacción y se hidrogenó durante 5 h a 3 bar. La mezcla luego se retiró por filtración sobre celite, se añadieron al filtrado 1,5 ml (3,09 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico, la mezcla se concentró y el producto se secó a alto vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 60/1 a 20/1). Esto dio 145 mg del compuesto objetivo (51% d. t.).

CL-EM (procedimiento 13): R<sub>t</sub> = 0,20 min  
 EM (ES pos): m/z = 183 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,80 (s, 3H), 1,34 (s. a., 4H), 2,24 - 2,34 (m, 2H), 2,53 (d, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 2H).

### Ejemplo 318A

*rac*-2-Amino-2-metil-3-(piridin-2-il)propanonitrilo



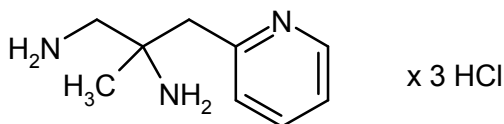
4,88 ml (14,80 mmol) de 1-(piridin-2-il)acetona se cargaron inicialmente en 29,6 ml de amoniaco 2 N en metanol, se añadieron 812 mg (16,57 mmol) de cianuro de sodio y 1,97 g (16,57 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano y el sólido obtenido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 1/1). Las fracciones de producto contaminadas obtenidas se purificaron nuevamente por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1/1). Esto dio en total 1,1 g del compuesto objetivo (45% d. t.).

CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,30$  min

EM (ES pos):  $m/z = 162$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 319A

Triclorhidrato de *rac*-2-metil-3-(piridin-2-il)propan-1,2-diamina



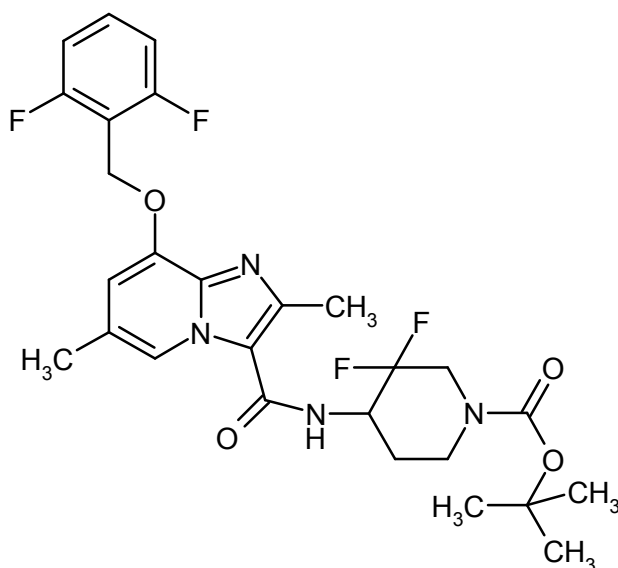
666 mg (4,01 mmol) de 2-amino-2-metil-3-(piridin-2-il)propanonitrilo del Ejemplo 318A se cargaron inicialmente en 41 ml de THF y se añadieron en atmósfera de argón a 0 °C lentamente con 2,61 ml (2,61 mmol) de solución de hidruro de litio aluminio 1 N en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron nuevamente otros 0,7 ml (0,70 mmol) de solución de hidruro de litio aluminio 1 N en THF y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se mezcló con 0,4 ml de agua, 0,4 ml de solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N y 0,8 ml de agua. El precipitado se se retiró por filtración y se lavó con diclorometano/metanol (10/1). Se añadió cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico al filtrado y el producto se secó a alto vacío. Esto dio 1,15 g del compuesto objetivo (104% d. t.).

CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,26$  min

EM (ES pos):  $m/z = 166$  (M-3HCl+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 320A

4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A,



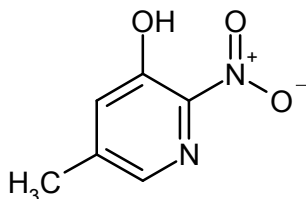
94 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,2 ml (1,13 mmol) de N,N-diisopropiletamina en 1,4 ml de DMF se agitaron durante 20 min, se añadieron 64 mg (0,27 mmol) de 4-amino-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido precipitado se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 81 mg del compuesto objetivo (65% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,06$  min

EM (ES pos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 321A

5-Metil-2-nitropiridin-3-ol



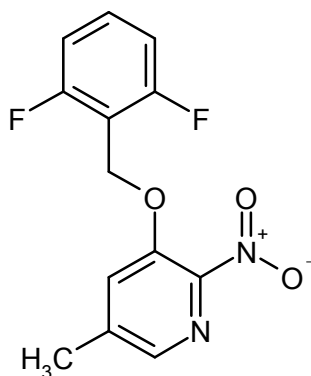
25 g (0,23 mol) de 5-metilpiridin-3-ol se cargaron inicialmente sometidos a enfriamiento con hielo en 226 ml (4,12 mol) de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó luego hasta temperatura ambiente. Una vez el material de partida se ha disuelto completamente, se enfrió la mezcla de reacción nuevamente a 0 °C. Luego se añadieron gota a gota a 0 °C a 10 °C lentamente 14,25 ml (0,34 mol) de ácido nítrico fumante, se calentó la mezcla, durante un periodo de 3,5 horas, a 15 °C y la mezcla luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en 1000 g de hielo y se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Esto dio 31,5 g del compuesto objetivo (89% d. t.).

CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 1,21$  min

EM (ES pos):  $m/z = 155$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 322A

3-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-5-metil-2-nitropiridina



31,5 g (0,155 mol) de 5-metil-2-nitropiridin-3-ol del Ejemplo 321A y 75,78 g (0,23 mol) de carbonato de cesio se cargaron inicialmente en 432 ml de DMF, se añadieron 33,7 g (0,163 mol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó en 3600 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N. El precipitado formado se agitó durante otros 30 min, se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente y presión normal al aire. Esto dio 45,8 g del compuesto objetivo (105% d. t.).

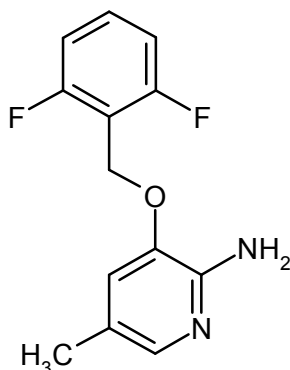
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,98$  min

EM (ES pos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,44$  (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,21 (quint., 2H), 7,52 - 7,61 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

### Ejemplo 323A

3-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-5-metilpiridin-2-amina



En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 91 g (324,7 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-nitropiridina del Ejemplo 322A en 980 ml de etanol, se añadieron 56,2 g (1,0 mol) de hierro en polvo y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadieron gota a gota lentamente 248 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos adicionales. Después de enfriar se añadieron aproximadamente 2000 ml de agua/hielo (1/1) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se concentró hasta un punto en el que se hubo eliminado la mayoría del disolvente. La fase acuosa se alcalinizó con solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, se añadieron a la mezcla 1200 ml de diclorometano y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La mezcla se filtró por succión a través de tierra de diatomeas y se lavó repetidamente con un total de aproximadamente 2800 ml de diclorometano. Las aguas madres se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró. Esto dio 77,8 g del compuesto objetivo (96% d. t.).

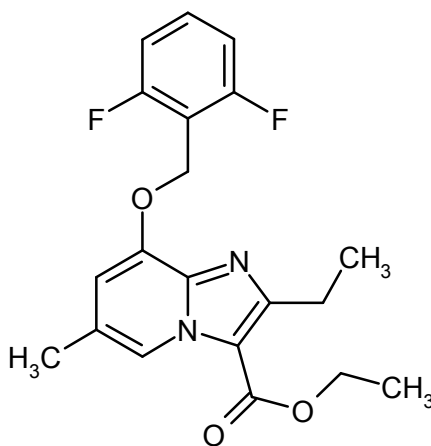
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,57$  min

EM (ES pos):  $m/z = 251$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,13$  (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H).

#### Ejemplo 324A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



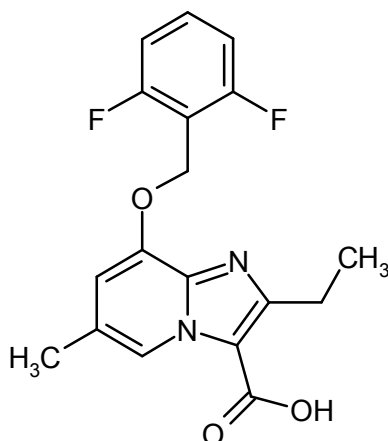
En atmósfera de argón, se disolvieron 3,5 g (13,99 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpiridin-2-amina del Ejemplo 323A y 9,6 ml (69,93 mmol) de éster metílico de ácido 2-cloro-2-propionil-acético en 140 ml de etanol y la mezcla se agitó durante la noche con 500 mg de tamiz molecular de 3 Å a reflujo. Se añadieron 500 mg de tamiz molecular de 3 Å y la mezcla se agitó durante 16 horas adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 8 días a reflujo y cada día se añadió tamiz molecular de 3 Å. La mezcla se enfrió, se retiró por filtración por succión y las aguas madres se concentraron sustancialmente. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 a 7/3). Esto dio 3,8 g del compuesto total (68% d. t., como mezcla 1:1 con 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,18$  min

EM (ES pos):  $m/z = 361$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 325A

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



2,0 g (5,34 mmol) de etil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato del Ejemplo 324A (mezcla 1:1 de éster metílico y etílico) se disolvieron en 114 ml de THF/metanol (5/1), se añadieron 5,34 ml (5,34 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a 40 °C, con otros 5,34 ml (5,34 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. Después de enfriar, la mezcla se acidificó, sometida a enfriamiento con hielo, usando ácido clorhídrico acuoso 6 N a pH 4 y el disolvente orgánico se retiró luego en un evaporador rotativo. El sólido precipitado se retiró con succión, se lavó con agua y luego se secó a alto vacío. Esto dio 1,94 g del compuesto objetivo (99% d. t.).

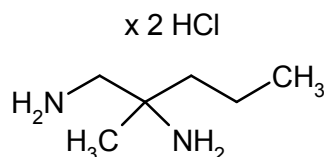
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,79$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,19$  (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,95 (c, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (quint, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 13,02 - 13,06 (m, 1H).

#### Ejemplo 326A

15 Diclorhidrato de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina



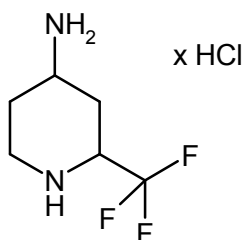
Con enfriamiento con hielo, 1,0 g (8,91 mmol) de *rac*-2-amino-2-metilpentanonitrilo se cargaron inicialmente en 26,7 ml (26,74 mmol) de ácido clorhídrico 1 M en etanol y se hidrogenaron junto con 30 mg (0,13 mmol) de óxido de platino (IV) a presión normal durante la noche. Se añadieron otros 30 mg (0,13 mmol) de óxido de platino (IV) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 horas a 3 bar. La mezcla de reacción se retiró por filtración en celite, el filtrado se mezcló con 9 ml (17,83 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico, la mezcla el producto se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 1,56 g del compuesto objetivo (92% d. t.).

EM (ES pos):  $m/z = 117$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (t, 3H), 1,26 - 1,41 (m, 5H), 1,58 - 1,68 (m, 2H), 3,03 - 3,16 (m, 2H), 8,56 - 8,74 (m, 4H).

#### Ejemplo 327A

Clorhidrato de *rac*-2-(trifluorometil)piperidin-4-amina

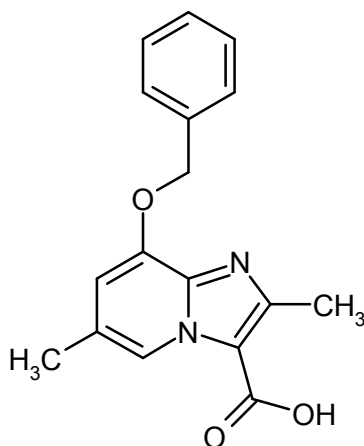


115 mg (0,43 mmol) de [2-(trifluorometil)piperidin-4-il]carbamato de *rac*-*tert*-butilo se cargaron inicialmente en 2,2 ml

de éter dietílico, se añadieron 2,14 ml (4,28 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 89 mg del compuesto objetivo (101% d. t.).

### Ejemplo 328A

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



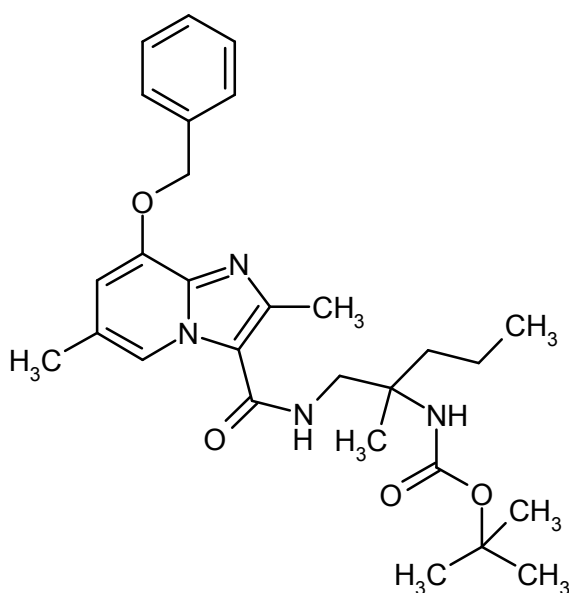
10 8,0 g (24,66 mmol) de 8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 238A se disolvieron en 526 ml de THF/metanol (5/1), se añadieron 123 ml (123,31 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se acidificó, sometida a enfriamiento con hielo, usando ácido clorhídrico acuoso 6 N a pH 5 y luego se retiró a presión reducida el disolvente orgánico. El sólido producido se filtró por succión, se lavó con agua y luego se secó a alto vacío. Esto dio 7,47 g del compuesto objetivo (96% d. t., pureza del 94%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

EM (ES pos):  $m/z = 297$  (M+H)<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 329A**

[1-({8-(Benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de *rac-terc*-butilo



20 7,0 g (22,20 mmol, pureza del 94%) de ácido 8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 328A, 10,13 g (26,65 mmol) de HATU y 11,6 ml (66,61 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 141 ml de DMF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se añadieron 17,4 g (44,41 mmol, pureza del 74%) (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 390A. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se mezcló con aproximadamente 1,2 l de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se secó a alto vacío. Esto dio 9,98 g del

compuesto objetivo (88% d. t.).

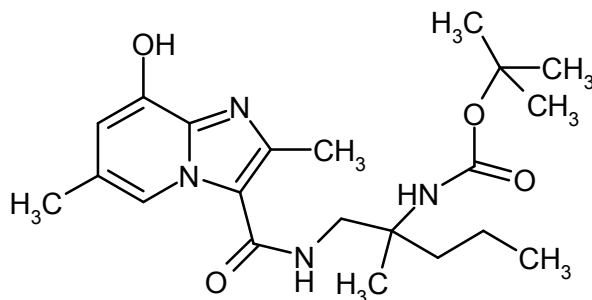
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,09$  min

EM (ES pos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,46 - 1,59 (m, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,50 - 6,60 (m, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 8,44 (s, 1H).

### Ejemplo 330A

(1-[[8-Hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de *rac-terc*-butilo



10 En atmósfera de argón, 9,06 g (18,31 mmol) de [1-[[8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 329A se cargaron inicialmente en 189 ml de etanol, se añadieron 1,95 g (1,83 mmol) de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó durante 90 min a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se lavó con etanol y se concentró. Esto dio 7,2 g del compuesto objetivo (92% d. t.).

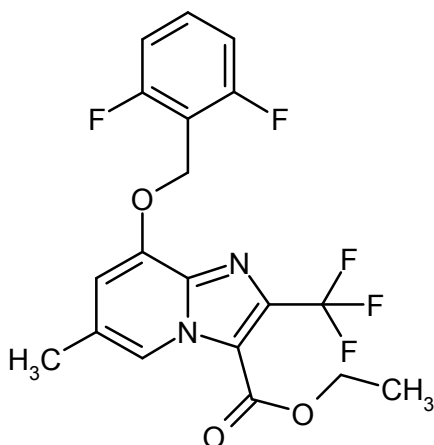
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,86$  min

EM (ES pos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 2H), 1,35 - 1,41 (s, 9H), 1,48 - 1,59 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,53 - 6,59 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,34 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 331A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



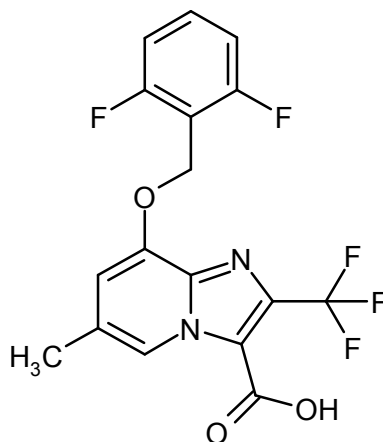
25 En atmósfera de argón, se disolvieron 1,1 g (4,40 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpiridin-2-amina del Ejemplo 323A y 4,8 g (21,98 mmol) de 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo en 44 ml de etanol y se agitaron durante la noche con aproximadamente 200 mg de tamiz molecular de 3 Å a reflujo. Se añadieron aproximadamente 200 mg de tamiz molecular de 3 Å y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a reflujo. La mezcla se agitó luego durante 8 días a reflujo, con tamiz molecular de 3 Å añadiéndose cada día. La mezcla se enfrió, se filtró por succión, las aguas madres se concentraron casi por completo y el residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 a 7/3). Esto dio 600 mg del compuesto objetivo (33% d. t.).

30 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,33$  min

EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 332A**

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



5 491 mg (1,19 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 331A se disolvieron en 26 ml de THF/metanol (5/1), se mezclaron con 6 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Usando ácido clorhídrico acuoso 1 N, la solución de reacción se ajustó a pH 6 y el disolvente orgánico se destiló. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 336 mg del compuesto objetivo (73% d. t.).

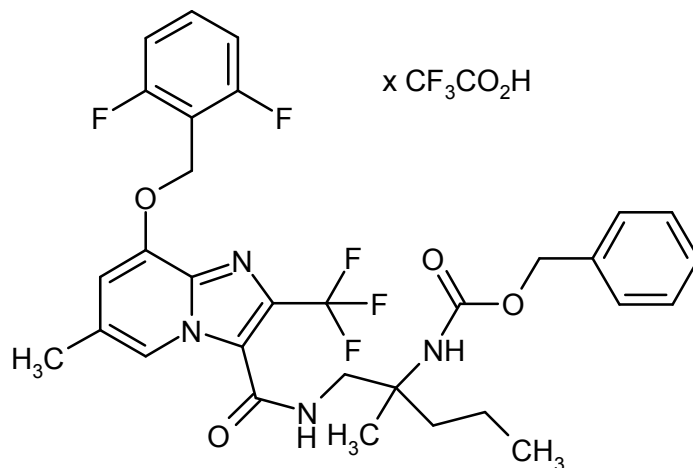
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,04$  min

10 EM (ES pos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,42$  (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 8,84 (s, 1H).

**Ejemplo 333A**

15 Ttrifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



20 50 mg (0,13 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 332A, 45,7 mg (0,14 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio y 0,07 ml (0,65 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 0,43 ml de DMF, se añadieron 35,6 mg (0,14 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió un poco de agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 46 mg del compuesto objetivo (48% d. t.).

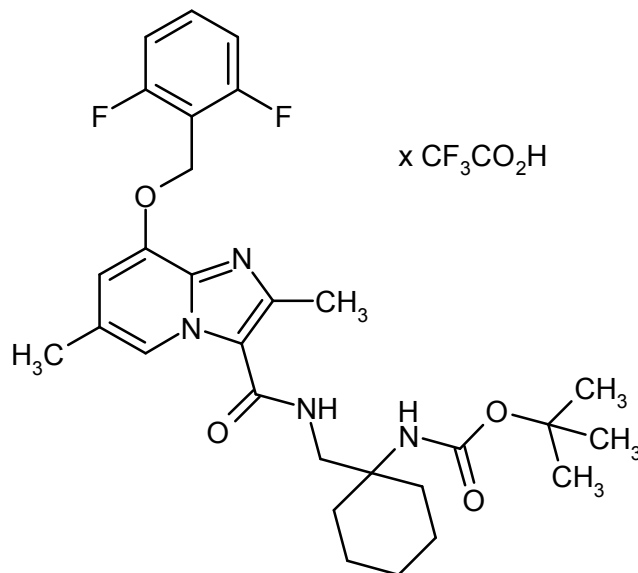
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,40$  min

25 EM (ES pos):  $m/z = 619$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 - 1,33 (m, 2H), 1,44 - 1,55 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 3,50 - 3,64 (m, 2H), 4,94 - 5,03 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,93 - 7,00 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 7H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,60 - 8,67 (m, 1H).

**Ejemplo 334A**

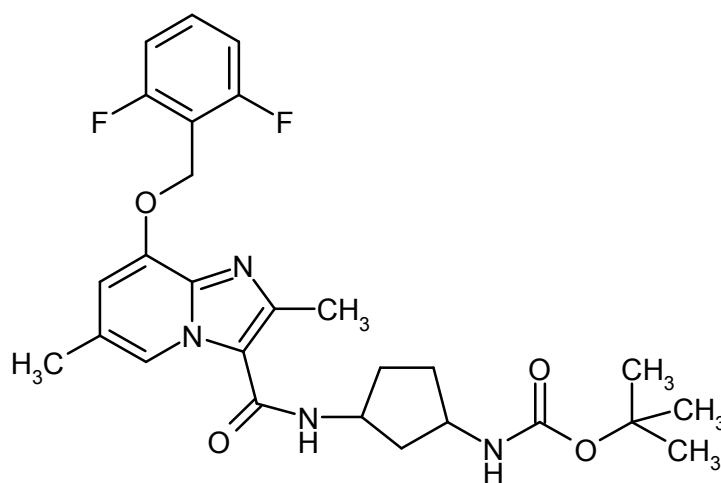
Trifluoroacetato de (1-[[{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



- 5 100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 145 mg (0,45 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilo y 0,17 ml (1,51 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, se añadieron 82,5 mg (0,36 mmol) de [1-(aminometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió un poco de agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 163 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,15 min  
EM (ES pos): m/z = 543 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 335A**

- 15 {3-[[{8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (mezcla estereoisomérica)

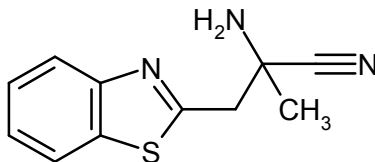


- 20 100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 106 mg (0,33 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo y 0,17 ml (1,51 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF, se añadieron 78,4 mg (0,33 mmol) de clorhidrato de (3-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido producido se formó durante 30 min a temperatura ambiente, se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 120 mg del compuesto objetivo (77% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,94$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 515$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 336A

*rac*-2-Amino-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo



5

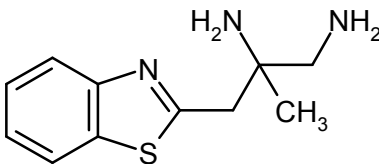
3,0 g (14,12 mmol, pureza del 90%) de 1-(1,3-benzotiazol-2-il)acetona se cargaron inicialmente en 28,2 ml (56,47 mmol) de amoníaco 2 N en metanol, se añadieron 775 mg (15,81 mmol) de cianuro de sodio y 1,8 g (15,81 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con 90 ml de diclorometano, el sólido producido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5/1 a 1/1). Esto dio 1,16 g del compuesto objetivo (29% d. t., pureza del 77%).

10

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 337A

15 *rac*-3-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-metilpropan-1,2-diamina



20

100 mg (0,35 mmol, al 77%) de *rac*-2-amino-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 336A se cargaron inicialmente en 3,6 ml de THF y en atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 0,23 ml (0,23 mmol) de hidruro de litio aluminio 1 N en éter dietílico. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y luego durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron cuidadosamente a la mezcla de reacción 0,04 ml de agua, 0,04 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y 0,07 ml de agua. El precipitado se filtró y se lavó con THF y un poco de metanol, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 10/1; diclorometano/amoníaco 2 N en metanol 20/1). Esto dio 17,6 mg del compuesto objetivo (21% d. t., pureza del 94%).

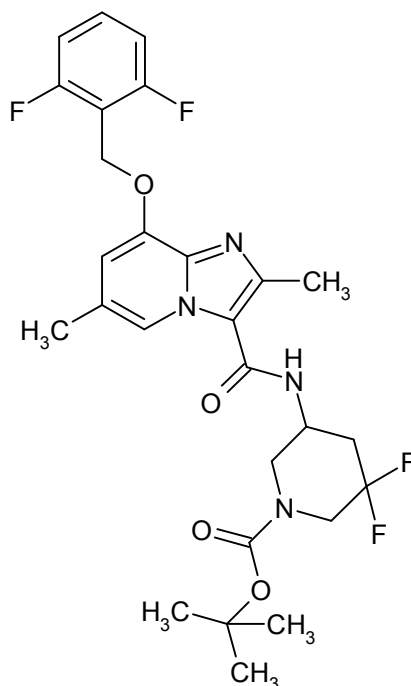
25

CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,73$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 222$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 338A

5-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo





75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente con 94 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,2 ml (1,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,44 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, luego se mezcló con 64 mg (0,27 mmol) de 5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido precipitado se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 95 mg del compuesto objetivo (73% d. t.).

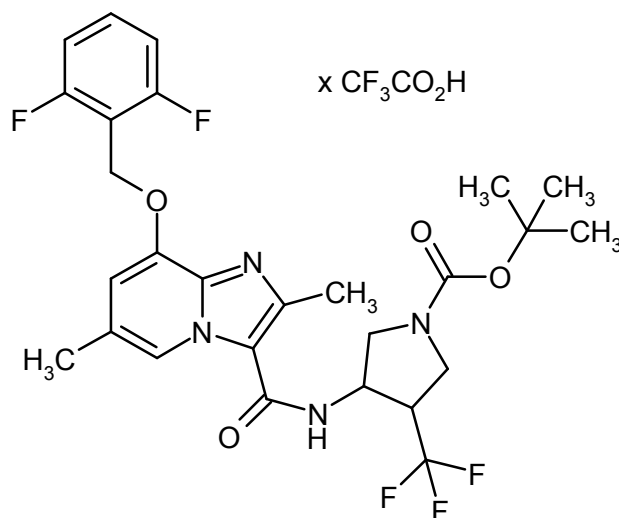
CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,07$  min

EM (ES pos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89 - 0,99$  (m, 1H), 1,27 - 1,46 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,91 - 3,07 (m, 1H), 3,37 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 4,04 (m, 2H), 4,06 - 4,15 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,65 - 7,82 (m, 1H), 8,42 - 8,58 (m, 1H).

### Ejemplo 339A

15 Trifluoroacetato de 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros)

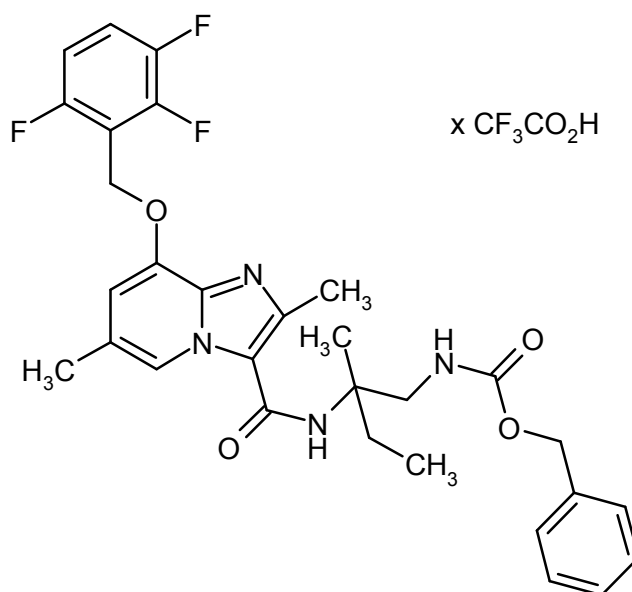


75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 94 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,12 ml (0,68 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,44 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, se añadieron 69 mg (0,27 mmol) de 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-

- 5 carboxilato de *rac-terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 47 mg (0,13 mmol) de HATU y 0,05 ml (0,34 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 34 mg (0,13 mmol) de 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) y la mezcla se agitó durante la noche en un baño de aceite caliente a 60 °C. A la solución de reacción se añadió agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 11 mg del compuesto objetivo (6% d. t., pureza del 80%).  
 CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,12$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 569$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 340A

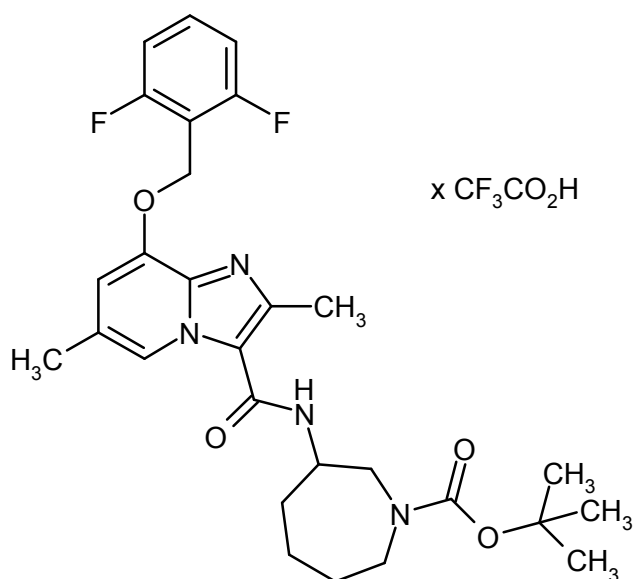
Trifluoroacetato de {2-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutil}carbamato de *ent*-bencilo



- 15 282 mg (0,81 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 337 mg (0,89 mmol) de HATU y 0,4 ml (2,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 5 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, luego se añadieron 200 mg (0,85 mmol) de (2-amino-2-metilbutil)carbamato *ent*-bencilo del Ejemplo 275A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadieron agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 165 mg del compuesto objetivo (30% d. t.).  
 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,07$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 569$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,49 - 1,60 (m, 1H), 1,93 - 2,06 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 1H), 3,51 - 3,59 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,18 - 7,37 (m, 6H), 7,50 (t, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 8,41 (s, 1H).

#### Ejemplo 341A

Trifluoroacetato de 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]azepan-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



125 mg (0,38 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 157 mg (0,49 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilico y 0,12 ml (1,13 mmol) de N-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 2,4 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se añadieron 105 mg (0,49 mmol) de 3-aminoazepan-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA a la solución de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 194 mg del compuesto objetivo (80% d. t.).

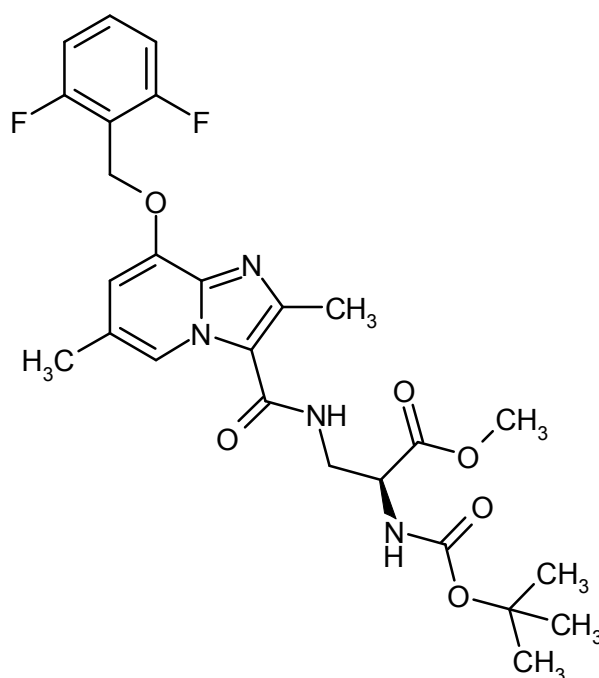
CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,11 min

EM (ES pos): m/z = 529 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,42 (s, 9H), 1,47 - 1,67 (m, 2H), 1,69 - 1,96 (m, 3H), 2,41 (s. a., 3H), 2,98 - 3,15 (m, 1H), 3,26 - 3,41 (m, 2H), 3,61 - 3,79 (m, 2H), 4,13 - 4,25 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,51 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 8,06 - 8,26 (m, 1H), 8,42 - 8,61 (m, 1H).

### Ejemplo 351A

15 *N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-*L*-alaninato de metilo



300 mg (0,90 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 377 mg (1,17 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio y 0,5 ml (4,51 mmol) de *N*-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 5,7 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se añadieron 253 mg (0,99 mmol) de clorhidrato 3-amino-*N*-(terc-butoxicarbonil)-*L*-alaninato de metilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadieron aproximadamente 40 ml de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30. El sólido se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 377 mg del compuesto objetivo (75% d. t.).

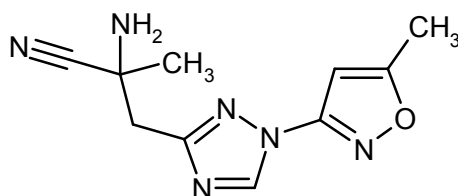
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,96$  min

EM (ES pos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,55 - 3,69 (m, 5H), 4,28 (c, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,40 - 8,47 (m, 1H).

### Ejemplo 352A

*rac*-2-Amino-2-metil-3-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanonitrilo



860 mg (4,17 mmol) de 1-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetona se cargaron inicialmente en 8,3 ml de amoníaco 2 N en metanol, se añadieron 229 mg (4,67 mmol) de cianuro de sodio y 556 mg (4,67 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con 90 ml de diclorometano, el sólido contenido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo: 4/1 a 1/1). Esto dio 761 mg del compuesto objetivo (78% d. t., pureza del 93%).

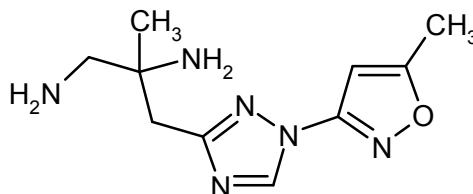
CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,48$  min

EM (ES pos):  $m/z = 233$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,51$  (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 3,08 (c, 2H), 3,33 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

### Ejemplo 353A

*rac*-2-Metil-3-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propan-1,2-diamina



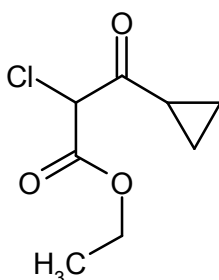
250 mg (1,00 mmol, pureza del 93%) *rac*-2-amino-2-metil-3-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanonitrilo del Ejemplo 352A se cargaron inicialmente en 10,1 ml de THF y en atmósfera de argón a 0 °C se añadieron lentamente 0,65 ml (0,65 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. A 0 °C se añadieron gota a gota 0,20 ml (0,20 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF y luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A 0 °C, se añadieron gota a gota otros 0,40 ml (0,40 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron cuidadosamente 0,1 ml de agua, 0,1 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y 0,2 ml de agua. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con diclorometano/metanol (10/1) y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 109 mg del compuesto objetivo (46% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,17$  min

EM (ES pos):  $m/z = 237$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 354A

2-Cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo



13,5 ml (168,07 mmol) de dicloruro de sulfurilo se cargaron inicialmente en 100 ml de diclorometano. A 15 °C, se añadieron gota a gota lentamente 25 g (160,07 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 100 ml de agua, solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró en un evaporador rotativo (25 °C de temperatura de baño, 200 mbar) cuidadosamente. Esto dio 38 g del compuesto objetivo (109% d. t., pureza de aproximadamente el 88%).

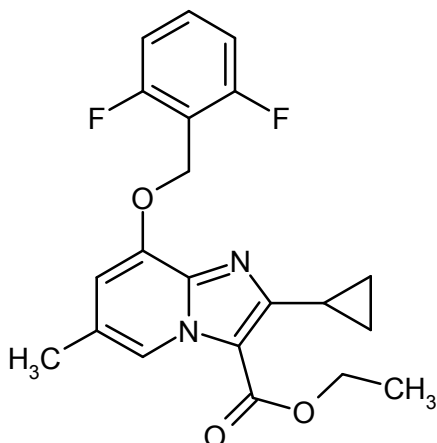
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,88$  min

EM (ES pos):  $m/z = 191$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,92 - 1,03$  (m, 2H),  $1,03 - 1,14$  (m, 2H),  $1,22$  (t, 3H),  $2,22 - 2,30$  (m, 1H),  $4,19 - 4,28$  (m, 2H),  $5,79$  (s, 1H).

### Ejemplo 355A

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

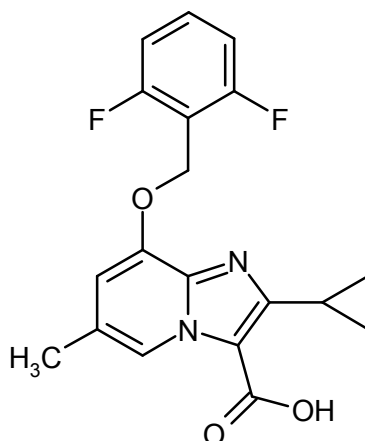


15 En atmósfera de argón, se disolvieron 4,00 g (15,98 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpiridin-2-amina del Ejemplo 323A y 17,31 g (79,92 mmol, pureza del 88%) de 2-cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo del Ejemplo 354A en 160 ml de etanol y la mezcla se agitó a reflujo durante 8 días con aproximadamente 2 g de tamiz molecular de 3 Å (se añadieron cada día aproximadamente 0,5 g de tamiz molecular de 3 Å). La mezcla de reacción se enfrió y se filtró por succión y el agua madre se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 95/5 a 7/3). Esto dio 0,6 g del compuesto objetivo (10% d. t.).

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,93 - 1,01$  (m, 4H),  $1,36$  (t, 3H),  $2,08 - 2,17$  (m, 1H),  $2,35$  (s, 3H),  $4,38$  (c, 3H),  $5,29$  (s, 2H),  $7,08$  (s, 1H),  $7,19 - 7,28$  (m, 2H),  $7,54 - 7,64$  (m, 1H),  $8,73$  (s, 1H).

### Ejemplo 356A

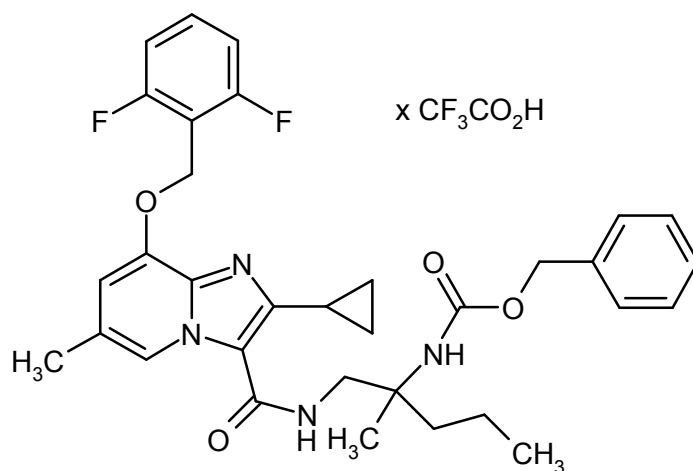
Ácido 2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 100 mg (0,26 mmol) de 2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 355A se disolvieron en 5,6 ml de THF/metanol (5/1), se añadieron 1,3 ml (1,29 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La solución de reacción se ajustó, usando ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH 3 y el disolvente orgánico se destiló. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 64 mg del compuesto objetivo (63% d. t., pureza del 91%).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,92$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 357A

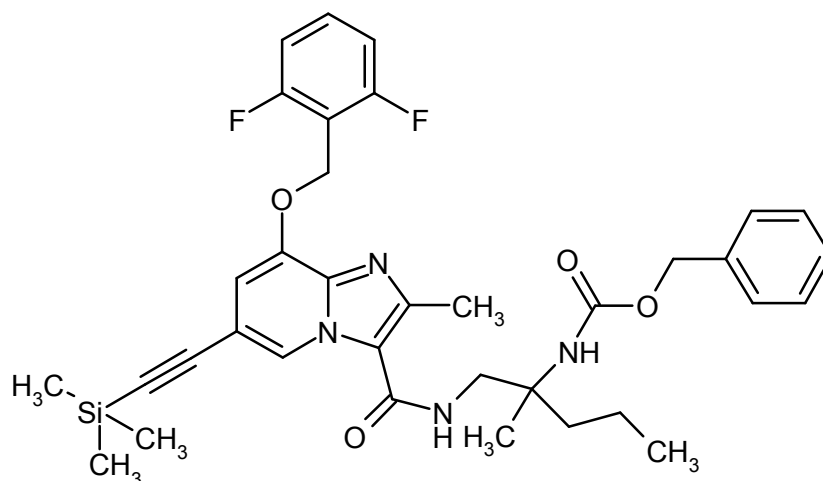
- 10 Trifluoroacetato de {1-[(2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



- 50 mg (0,13 mmol, pureza del 91%) de 2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 356A, 45 mg (0,14 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 0,07 ml (0,64 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 0,5 ml de DMF, se añadieron 35 mg (0,14 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato *ent*-bencilo del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de reacción un poco de agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 75 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,32$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 591$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 358A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-6-[(trimetilsilil)etiril]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



514 mg (0,691 mmol) de trifluoroacetato de {1-[(6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 292A, 97 mg (0,138 mmol) de dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio y 26 mg (0,138 mmol) de yoduro de cobre (I) se cargaron inicialmente en 7,5 ml de dioxano y 7,5 ml de diisopropiletilamina a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota 407 mg (4,15 mmol) de etinil(trimetil)silano y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% de ácido fórmico). Esto dio 401 mg (90% d. t.) del compuesto del título.

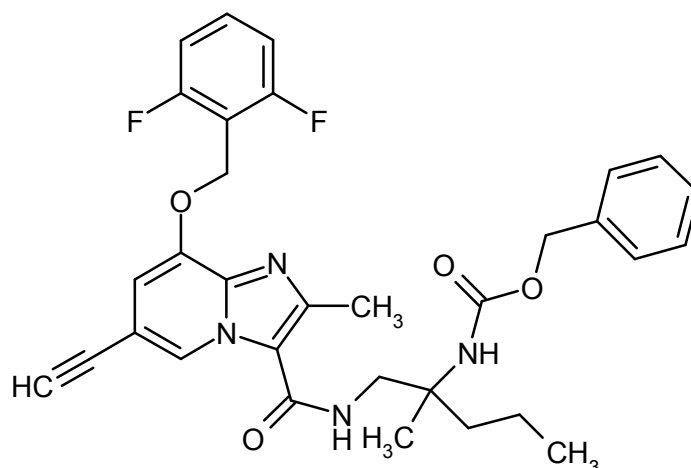
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,53$  min

EM (ES pos):  $m/z = 647$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,26$  (s, 9H), 0,85 (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,69 - 1,82 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 7H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,78 (s, 1H).

### Ejemplo 359A

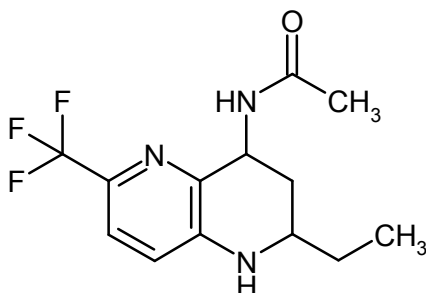
{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



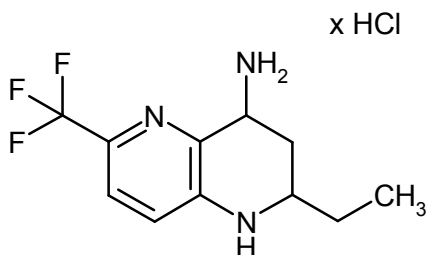
400 mg (0,62 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 358A se cargaron inicialmente en 6,2 ml de metanol, se añadieron 256 mg (1,86 mmol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo. Al residuo se añadió agua helada y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Esto dio 312 mg (89% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,31$  min

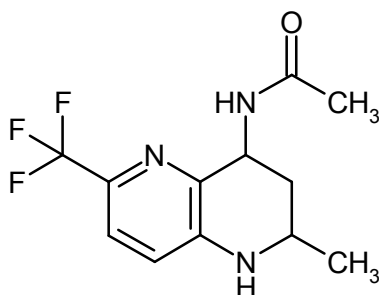
EM (ES pos):  $m/z = 575$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 360A***ent*-N-[2-Etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A)

- 5 5,80 g (20,19 mmol) de *rac*-N-[2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (descrito en: M.-C. Fernández *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AY-H, 20  $\mu$ m, 360 x 50 mm, fase móvil: 85% de dióxido de carbono, 15% de isopropanol, caudal: 400 ml/min; temperatura: 38 °C; contrapresión: 80 bar; detección: 220 nm]. Enantiómero A: rendimiento: 2,20 g (>99% ee)  
 10  $R_t$  = 1,30 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de isopropanol; caudal: 3 ml/min; detección: 210 nm].

**Ejemplo 361A**Clorhidrato de *ent*-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-amina

- 15 A 150 mg (0,52 mmol) de *ent*-N-[2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A) del Ejemplo 360A se añadieron 2,8 ml de solución de cloruro de hidrógeno saturada en metanol y la mezcla se agitó en el microondas durante 1 hora a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1) y se liofilizó. Esto dio 124 mg del compuesto objetivo (80% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 15):  $R_t$  = 2,05 min  
 EM (ES pos):  $m/z$  = 246 (M-HCl+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,96 (t, 3H), 1,47 - 1,69 (m, 3H), 2,29 - 2,39 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 4,50 - 4,62 (m, 1H), 6,93 (s. a., 1H), 7,09 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,45 (s. a., 3H).

**Ejemplo 362A***ent*-N-[2-Metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A)

- 25 6,00 g (21,96 mmol) de *rac*-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (descrita en: M.-C. Fernández *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AY-H, 20  $\mu$ m, 360 x 50 mm, fase móvil: 90% de dióxido de carbono, 10% metanol, caudal: 400 ml/min; temperatura: 38 °C; contrapresión: 80 bar; detección: 220 nm].



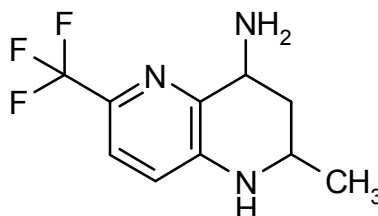
Enantiómero A: rendimiento: 2,41 g (>99% ee)

$R_t$  = 2,66 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 90% de dióxido de carbono, 10% de isopropanol; caudal: 3 ml/min; detección: 210 nm].

### Ejemplo 363A

- 5 Clorhidrato de *ent*-2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-amina

x HCl



10 A 152 mg (0,56 mmol) de *ent*-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A) del Ejemplo 362A (descrito en: M.-C. Fernández *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) se añadieron 2,8 ml solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol y la mezcla se agitó en el microondas durante 1 hora a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se liofilizó. Esto dio 147 mg del compuesto objetivo (97% d. t.).

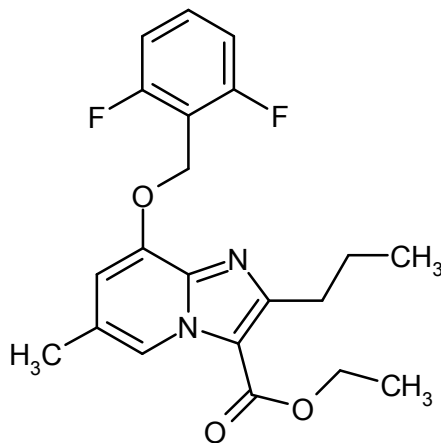
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,40 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 232 (M-HCl+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,23 (d, 3H), 1,59 (c, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 3,58 - 3,69 (m, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,40 (s. a., 3H).

### Ejemplo 364A

- 8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20 En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 3,0 g (11,99 mmol) de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpiridin-2-amina del Ejemplo 323A en 60 ml de etanol. Luego se añadieron 18,48 g (95,90 mmol) de etil-2-cloro-3-oxohexanoato (descrito en: M. Altuna-Urquijo *et al.* Tetrahedron 2009, 65, 975-984) y 600 mg de tamiz molecular de 3 Å y la mezcla se agitó durante 5 días a reflujo. La solución de reacción se concentró y se dividió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo = 95/5 a 8/2). Esto dio 2,4 g del compuesto objetivo (47% d. t., pureza de aproximadamente el 92%).

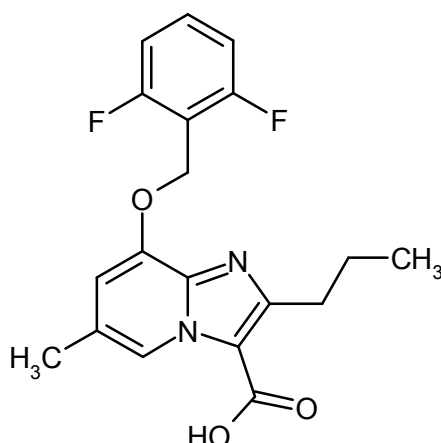
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 1,23 min

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

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 4,35 (c, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 8,74 (s, 1H).

### Ejemplo 365A

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



2,30 g (5,92 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 364A se cargaron inicialmente en 108 ml de THF, 29 ml de agua y 21,6 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadieron 1,24 g (29,61 mmol) de hidróxido de litio monohidrato y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se liberó de los disolventes orgánicos y la solución acuosa obtenida se solidificó con ácido clorhídrico semiconcentrado. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 2,50 g del compuesto objetivo (115% d. t.).

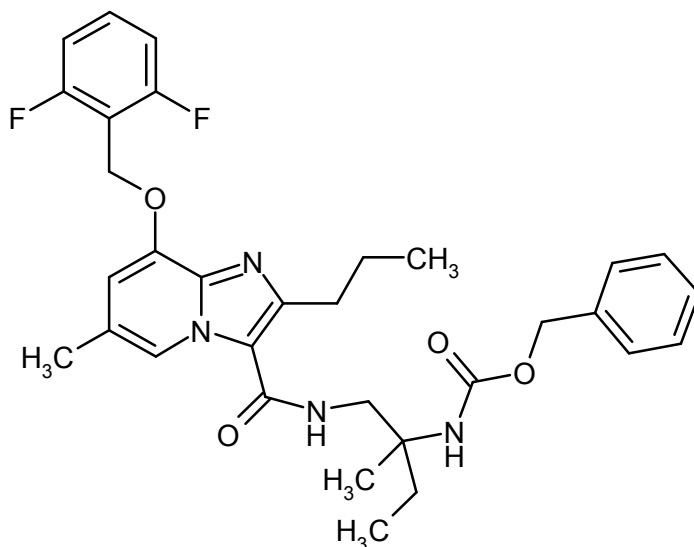
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,83$  min

EM (ES pos):  $m/z = 361$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (t, 3H), 1,61 - 1,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,19 - 7,35 (m, 3H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,94 - 13,92 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 366A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



Se cargaron inicialmente 100 mg (0,28 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 365A, 127 mg (0,33 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,39 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF y la mezcla se pre-agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 98,4 mg (0,42 mmol) de (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 274A a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 109 mg del compuesto objetivo (68% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,15$  min

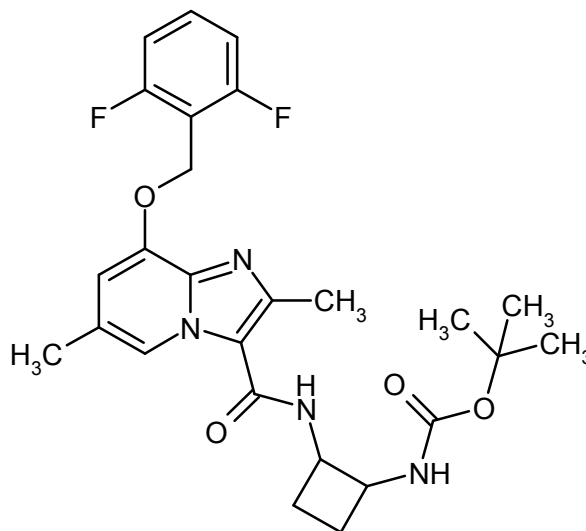
EM (ES pos):  $m/z = 579$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,79$  - 0,88 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,55 - 1,70 (m, 3H), 1,73 - 1,86 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,45 - 3,58 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m,

2H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,37 (s, 1H).

### Ejemplo 367A

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *rac-terc*-butilo



5

Se cargaron inicialmente 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 206 mg (0,54 mmol) de HATU y 0,4 ml (2,26 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 4,4 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadieron a temperatura ambiente 101 mg (0,54 mmol) de (2-aminociclobutil)carbamato de *rac-terc*-butilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido formado se agitó aproximadamente durante 30 min a temperatura ambiente y luego se filtró y se lavó bien con agua. Esto dio 185 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,94$  min

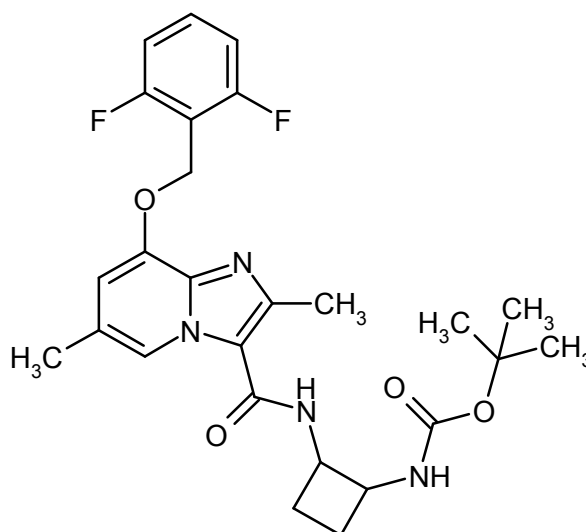
EM (ES pos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37$  (s, 9H), 1,48 - 1,67 (m, 2H), 1,87 - 2,02 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,99 - 4,12 (m, 1H), 4,23 - 4,35 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

15

### Ejemplo 368A

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *ent-terc*-butilo (enantiómero A)



20

180 mg (0,37 mmol) de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-

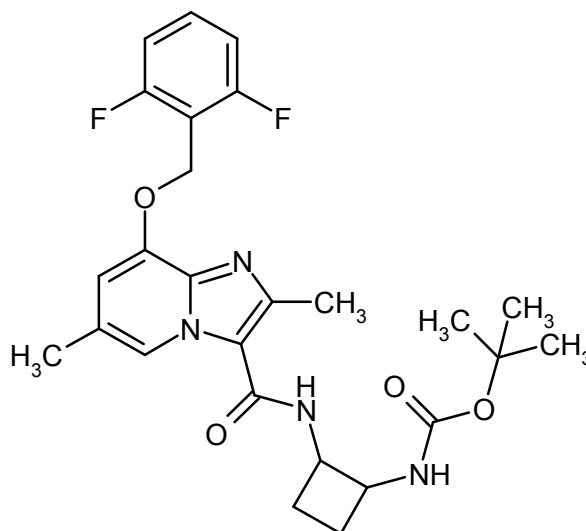
il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 367A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 50 ml/min; temperatura: 20 °C; detección: 220 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 77 mg (>99% ee)

5  $R_t$  = 5,79 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal: 1 ml/min; detección: 220 nm].

### Ejemplo 369A

{2-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *ent-terc*-butilo (enantiómero B)



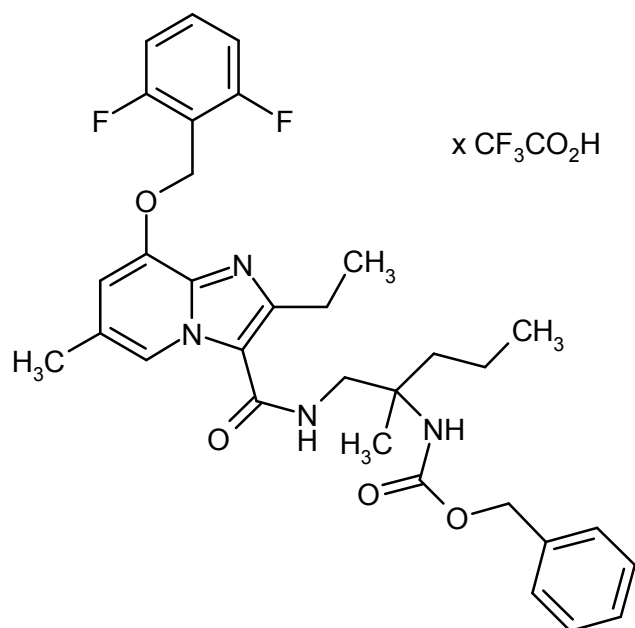
10 180 mg (0,37 mmol) de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 367A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 50 ml/min; temperatura: 20 °C; detección: 220 nm].

15 Enantiómero B: rendimiento: 67 mg (>99% ee)

$R_t$  = 8,24 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal: 1 ml/min; detección: 220 nm].

### Ejemplo 370A

20 Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



110 mg (0,32 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 325A, 133 mg (0,35 mmol) de HATU, 0,17 ml (0,95 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMF se cargaron inicialmente, la mezcla se agitó durante 20 min, luego con se mezclaron 106 mg (0,36 mmol, pureza del 86%) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 288A y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de reacción un poco de agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 181 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).

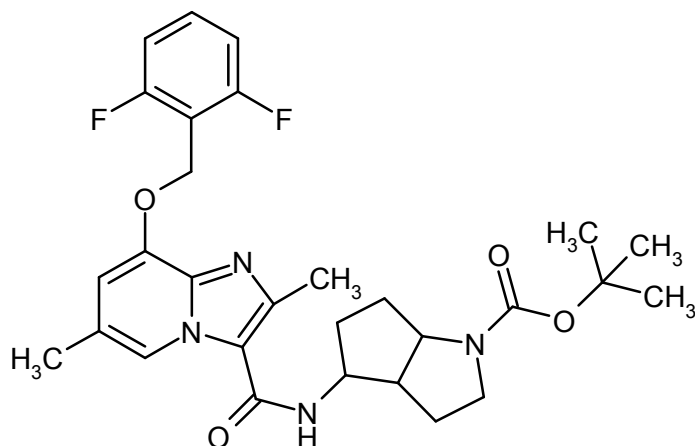
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,19$  min

EM (ES pos):  $m/z = 579$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 1,17 - 1,24 (m, 6H), 1,25 - 1,35 (m, 2H), 1,44 - 1,57 (m, 1H), 1,69 - 1,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 4,97 - 5,02 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 8H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 8,06 - 8,31 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

### Ejemplo 371A

4-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *rac-terc*-butilo



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico de Ejemplo 21A, 94,4 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,12 ml (0,68 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,4 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, se añadieron 61 mg (0,27 mmol) de 4-aminohexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *rac-terc*-butilo (comercialmente disponible; también descrito en el documento WO 201056717 A1) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, el sólido producido se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó

a alto vacío. Esto dio 116 mg del compuesto objetivo (95% d. t.).

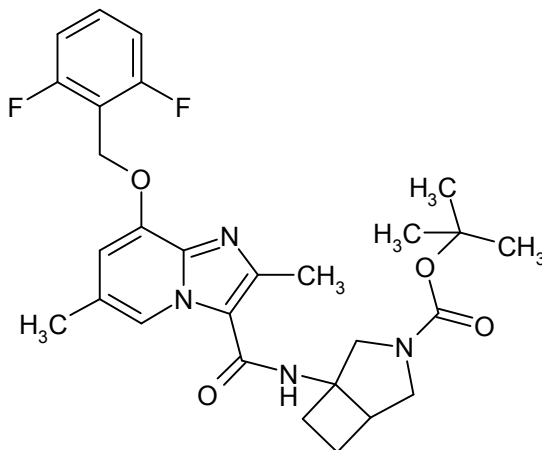
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 541$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89 - 1,08$  (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,58 - 1,86 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,96 - 4,12 (m, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,52 - 7,64 (m, 1H), 7,84 - 7,94 (m, 1H), 8,33 (s, 1H).

### Ejemplo 372A

1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-carboxilato de *rac-terc*-butilo



10 75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 94,4 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,20 ml (1,13 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,4 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, luego se añadieron 57,5 mg (0,27 mmol) de 1-amino-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-carboxilato de *rac-terc*-butilo (comercialmente disponible; CAS N.º 1251009-41-2) y la

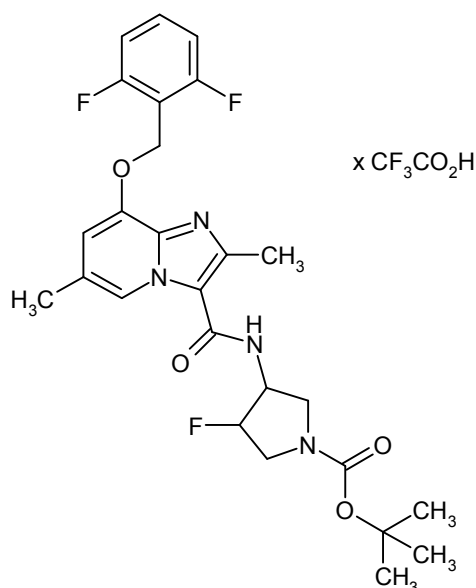
15 mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y el sólido precipitado se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 97 mg del compuesto objetivo (80% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,05$  min

EM (ES pos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>

### 20 Ejemplo 373A

Trifluoroacetato de 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 112 mg (0,29 mmol) de HATU y 0,32 ml (1,81 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,75 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadieron a temperatura ambiente 60 mg (0,29 mmol) de 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-rac-terc*-butilo y la mezcla se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 98 mg del compuesto objetivo (68% d. t.).

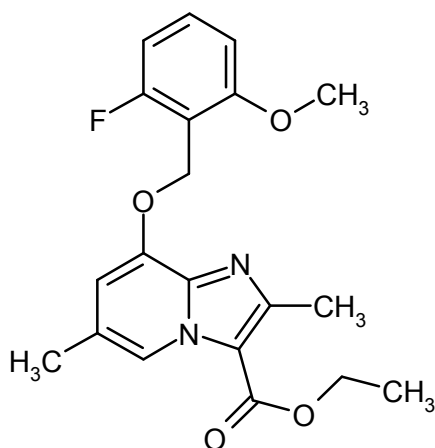
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 519$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,41$  (s, 3H), 2,53 (s. a., 3H), 3,27 - 3,37 (m, 1H), 3,55 - 3,62 (m, 4H), 4,59 - 4,77 (m, 1H), 5,17 - 5,35 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,49 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 8,42 - 8,65 (m, 2H).

### Ejemplo 374A

8-[(2-Fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



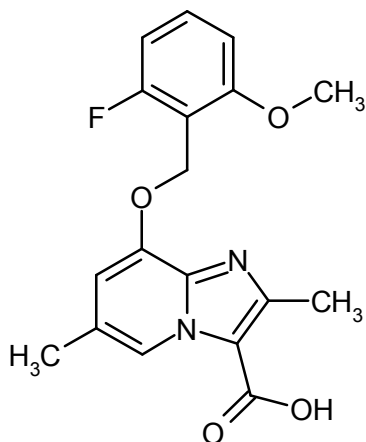
15 710 mg (3,03 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A, 730 mg (3,33 mmol) de 2-(bromometil)-1-fluoro-3-metoxibenceno y 2,17 g (6,67 mmol) de carbonato de cesio se calentaron en 43 ml de DMF durante 30 min en un baño de aceite precalentado hasta 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se agitó durante 60 min, el sólido precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 859 mg del compuesto objetivo (72% d. t., pureza del aproximadamente el 94%).

20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,10$  min

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

### Ejemplo 375A

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



25 859 mg (2,17 mmol, puro al 94%) de 8-[(2-fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 374A se disolvieron en 46,8 ml de THF/metanol (5/1), se mezclaron con 10,8 ml (10,8 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución

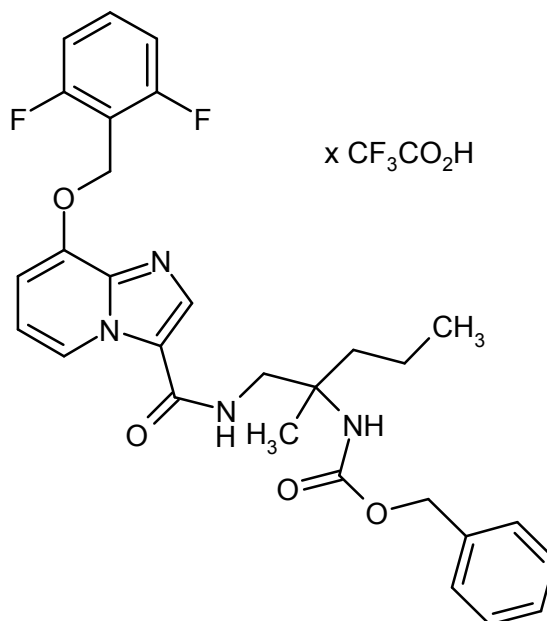
de reacción se solidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y el disolvente orgánico se retiró por destilación. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 785 mg del compuesto objetivo (98% d. t., pureza de aproximadamente el 94%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 345$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 376A

Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



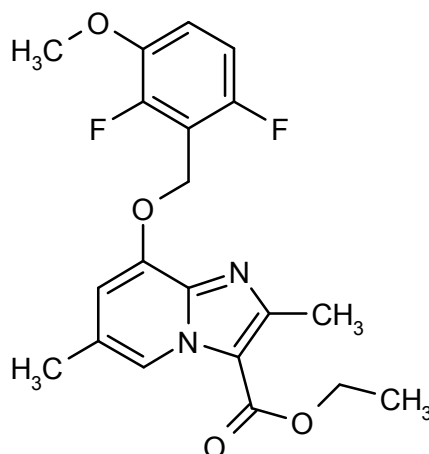
10 A 60 mg ácido (0,20 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 28A, 70 mg (0,22 mmol) de TBTU y 0,11 ml (0,99 mmol) de 4-metilmorfolina en 0,66 ml de DMF se añadieron 54 mg (0,22 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y se secaron. Esto dio 117 mg del compuesto objetivo (91% d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,20$  min

EM (ES pos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 377A

8-[(2,6-Difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20

1,35 g (5,75 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A y 4,12 g



(12,66 mmol) de carbonato de cesio se cargaron inicialmente en 82 ml de DMF. La mezcla se calentó hasta 60 °C, luego se mezcló con 1,50 g (6,33 mmol) de 2-(bromometil)-1,3-difluoro-4-metoxibenceno y la mezcla se agitó durante 20 min a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 500 ml de agua y se agitó durante 30 min. El sólido formado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 2,11 g del compuesto

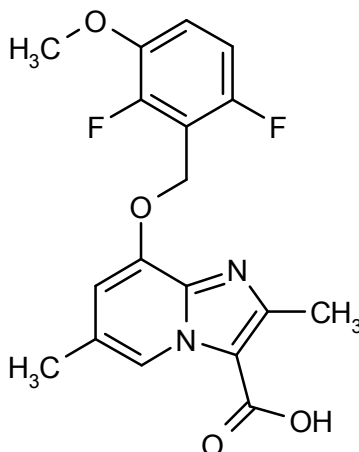
5 del título (86 % d. t., pureza del 92%).  
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,09$  min

EM (ES pos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,29 – 4,38 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### Ejemplo 378A

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



15 2,00 g (4,69 mmol) de 8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 377A se suspendieron en 50 ml de dioxano, se añadieron 11,73 ml (23,46 mmol) de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 5 h a 90 °C. La solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró usando un evaporador rotativo. Esto dio 790 mg del compuesto del título. La fase acuosa se agitó una vez más con acetato de etilo durante 1,5 h y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró usando un evaporador rotativo. Aquí se obtuvieron 70 mg del compuesto del título. La fase acuosa se agitó una vez más con diclorometano durante 2 h y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto dio 60 mg del compuesto del título. La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 300 mg del compuesto del título como sal de trifluoroacetato. Esto dio en total 920 mg del compuesto del título (52 % d. t.) (algo como sal de trifluoroacetato).

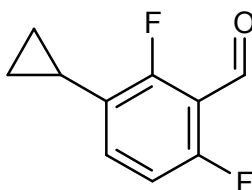
20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

EM (ES pos):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,36 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,09 - 13,12 (s. a., 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### Ejemplo 379A

3-Ciclopropil-2,6-difluorbenzaldehído



35 3,50 g (15,84 mmol) de 3-bromo-2,6-difluorbenzaldehído se disolvieron en 87,5 ml de tolueno. Una solución de 3,36 g (31,67 mmol) de carbonato de sodio en 1,5 ml de agua se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 2,04 g (23,75 mmol) de ácido ciclopropilborónico y 366 mg (0,32 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Se añadieron otra vez 0,68 g

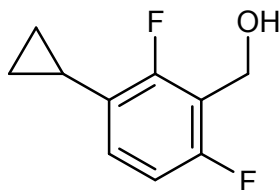
(7,92 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,34 g (3,17 mmol) de carbonato de sodio y 183 mg (0,16 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y la mezcla se agitó una vez más durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida a una temperatura del baño de 35 °C. Esto dio 3,50 g del compuesto del título (92 % d. t., pureza del 76%).

5 CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 2,11$  min

EM (ES pos):  $m/z = 183$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 380A

(3-Ciclopropil-2,6-difluorofenil)metanol



10

En atmósfera de argón y a 0 °C se cargaron inicialmente 221 mg (5,84 mmol) de borohidruro de sodio en 47 ml de tetrahidrofurano. Una solución de 3,5 g (14,60 mmol) de 3-ciclopropil-2,6-difluorobenzaldehído del Ejemplo 379A en 189 ml tetrahidrofurano se añadió. Luego se añadieron gota a gota 14,8 ml de metanol a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a aproximadamente 88 ml de agua helada y se ajustó a aproximadamente pH = 1 usando ácido sulfúrico acuoso 2 N a aproximadamente pH = 1 y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotativo a temperatura del baño de 30 °C hasta sequedad. El residuo se aceptó en un poco de diclorometano/metanol y se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 a ciclohexano/acetato de etilo 5/1). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron en un evaporador rotativo a una temperatura de baño de 30 °C. Esto dio 2,46 g del compuesto del título (86 % d. t., pureza del 94%).

15

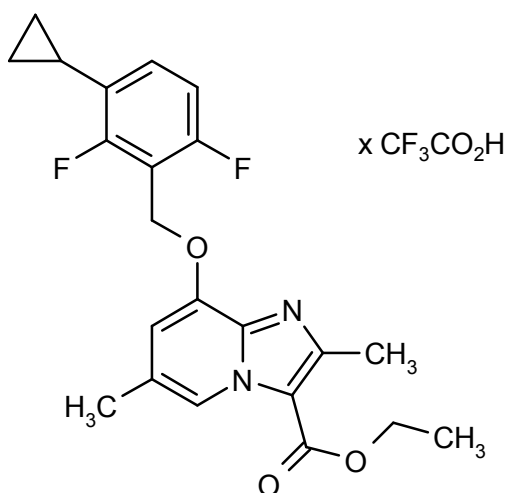
20

CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 1,90$  min

EM (ES pos):  $m/z = 167$  (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 381A

25 Trifluoroacetato de 8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



2,67 g (11,41 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 239A se disolvieron en 104 ml de THF. Se añadieron 2,46 g (12,55 mmol) de (3-ciclopropil-2,6-difluorofenil)metanol del Ejemplo 380A y 6,29 g (23,97 mmol) de trifenilfosfina. Después de la adición de 4,75 ml (23,97 mmol) de éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (DIAD) la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1). Las fracciones de producto se concentraron y se purificaron de nuevo por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1 %). Esto dio 1,1 g del compuesto del título (19 % d. t.).

30

35

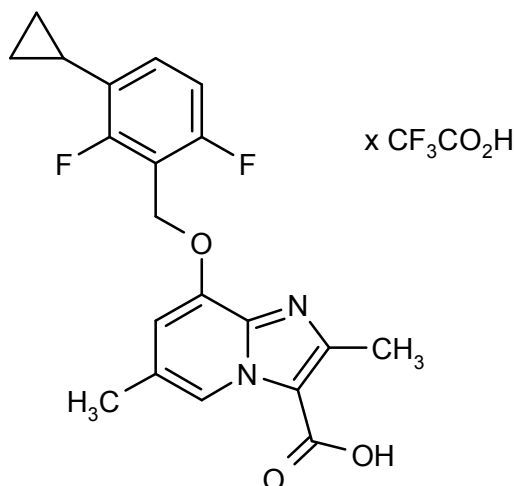
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,23$  min

EM (ES pos):  $m/z = 401$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,70 - 0,78 (m, 2H), 0,95 - 1,03 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 2,00 - 2,13 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 4,33 - 4,40 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,08 - 7,28 (m, 3H), 8,75 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### 5 Ejemplo 382A

Trifluoroacetato de ácido 8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



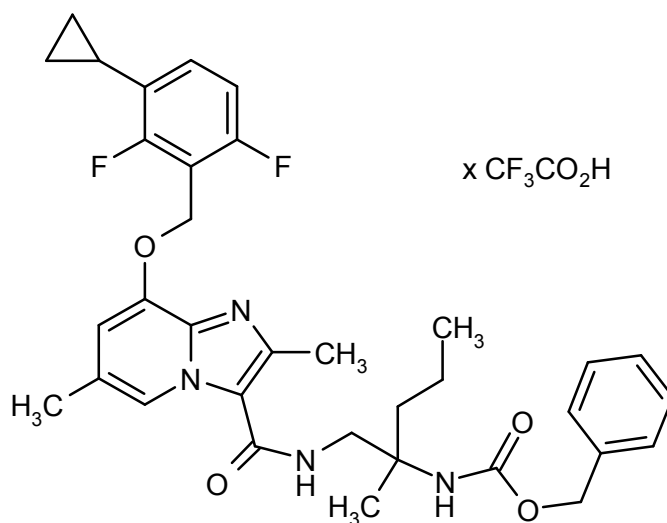
1,1 g (2,14 mmol) de trifluoroacetato de 8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 381A se suspendieron en 46 ml de dioxano, se añadieron 6,4 ml (12,8 mmol) de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se concentró y se añadió al residuo TFA/agua / acetonitrilo. El sólido producido se retiró por filtración y se lavó con un poco de agua. El filtrado con contenido de producto se concentró ligeramente y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Después de combinarse con el sólido que se ha retirado por filtración, las fracciones que contienen producto adecuadas se concentraron. Esto dio 950 mg del compuesto del título (91 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min

EM (ES pos):  $m/z = 373$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 383A

Trifluoroacetato de {1-[(8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



150 mg (0,31 mmol) de trifluoroacetato de ácido 8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 382<sup>a</sup>, 129 mg (0,34 mmol) de HATU y 0,22 ml (1,23 mmol) de N,N-

diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, se agitaron durante 20 min, luego se añadieron a temperatura ambiente 89 mg (0,36 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente. Se añadió un poco de agua a la solución de reacción y el sólido formado se retiró por filtración. El sólido se disolvió en TFA/ agua / acetonitrilo y

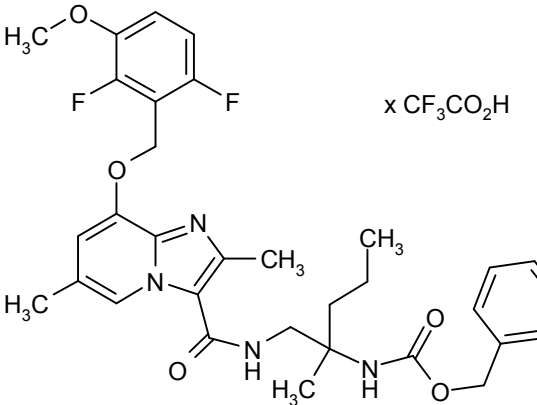
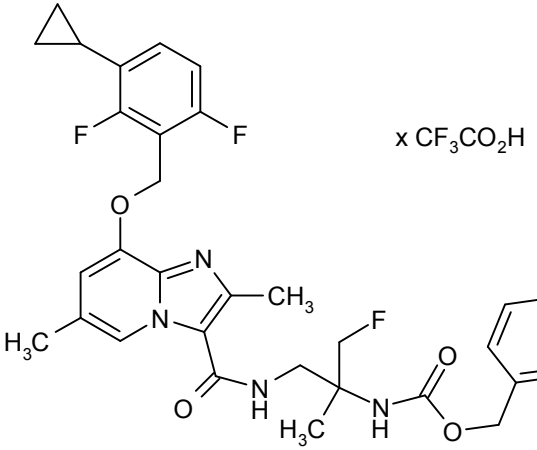
- 5 luego se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 159 mg del compuesto del título (69 % d. t.).  
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,22$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 605$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

- 10 Análogamente al Ejemplo 383A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 15A haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con las aminas adecuadas [(1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A; (1-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 274A; (1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 301A] en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento de trabajo representativo 2.

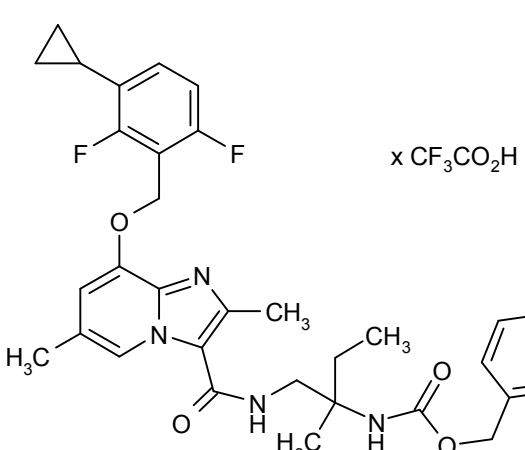
Tabla 15A:

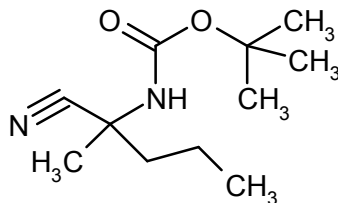
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
384A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p> <p style="text-align: center;">x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p style="text-align: center;">(42% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,08</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 581</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
385A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p> <p style="text-align: center;">x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p style="text-align: center;">(42% d. t., pureza del 94%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,04</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 585</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
386A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(69% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,11</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 595</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>
387A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(64% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,14</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 595</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

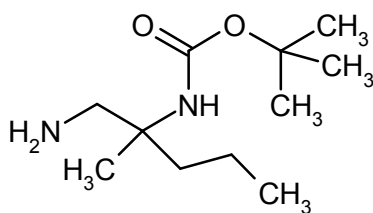
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
388A	<p>Trifluoroacetato de {1-[[8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(77% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,17</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 591</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 389A**(2-Cianpentan-2-il)carbamato de *rac*-terc-butilo

- 5 64,2 g (294,2 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo se cargaron inicialmente en un matraz de reacción y se añadieron muy lentamente así 30,0 g (267,4 mmol) de *rac*-2-amino-2-metilpentanonitrilo (descrito en: Deng, S L. et al., Synthesis 2001, 2445-2449; Freifelder, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 1960, 696-698) de modo de que la temperatura interna no superara los 30 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió diclorometano y la mezcla se lavó dos veces con hidróxido de sodio acuoso 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a 30 °C temperatura del baño. Esto dio 76,33 g (rendimiento
- 10 cuantitativo; *tert*-butanol puede detectarse en la RMN de <sup>1</sup>H) del compuesto objetivo.  
CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 2,39$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90$  (t, 3H), 1,30 - 1,44 (m, 11H), 1,47 (s, 3H), 1,65 - 1,86 (m, 2H), 7,48 (s. a.,
- 15 1H).

**Ejemplo 390A**(1-Amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac*-terc-butilo



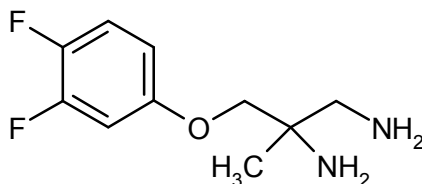
5 13,50 g (47,13 mmol; algo de terc-butanol presente) de (2-cianpentan-2-il)carbamato de *rac*-terc-butilo del Ejemplo 389A se disolvieron en 137 ml de solución amoniacal 7 N en metanol y se añadieron en atmósfera de argón 14,6 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche en el autoclave a 20-30 bar. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró. Esto dio 18,50 g del compuesto objetivo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,96$  min

EM (ES pos):  $m/z = 217$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 391A

*rac*-3-(3,4-Difluorofenoxi)-2-metilpropan-1,2-diamina



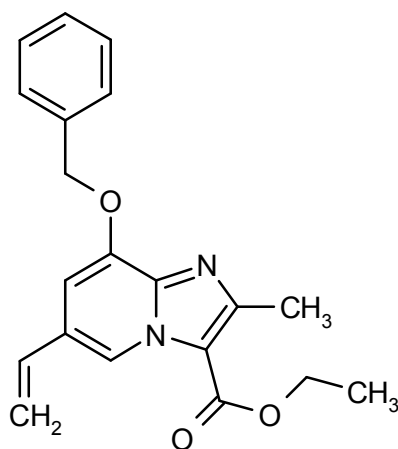
15 300 mg (1,41 mmol) de *rac*-2-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo se cargaron inicialmente en 14,4 ml de THF abs. y se añadieron en atmósfera de argón a 0 °C 0,92 ml (0,92 mmol) de una solución 1 N de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico. La solución de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron cuidadosamente 140  $\mu$ l de agua, 140  $\mu$ l de solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y 280  $\mu$ l de agua, el precipitado se filtró, se lavó con THF y metanol, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1). Esto dio 87 mg del compuesto objetivo (24% d. t.; pureza de aproximadamente el 84%).

20 CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 1,73$  min

EM (ES pos):  $m/z = 217$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 392A

8-(Benciloxi)-2-metil-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



25 6,32 g (16,23 mmol) de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 237A, 6,52 g (48,69 mmol) de viniltrifluoroborato de potasio, 8,21 g (81,15 mmol) de trietilamina y 2,68 g (3,28 mmol) de complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II)-diclorometano se cargaron inicialmente en 120 ml de 2-propanol y se agitaron durante 1 hora a 90 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró sobre celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con

30

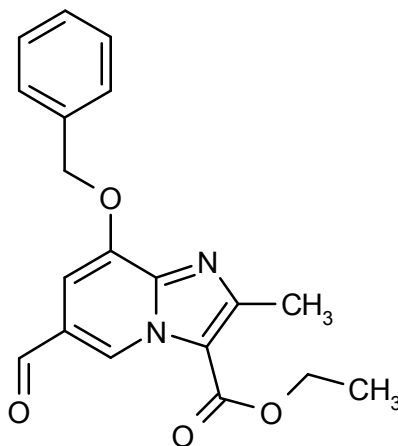
agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó a alto vacío. El producto en bruto aislado se hizo reaccionar directamente, sin ulterior purificación.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,17$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 393A

8-(Benciloxi)-6-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



10 El producto en bruto 8-(benciloxi)-2-metil-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 392A se cargó inicialmente en 200 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1) y se añadieron 10,42 g (1,64 mmol) de óxido de osmio (VIII) y 10,52 g (49,18 mmol) de peryodato de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo; 80% ciclohexano a 10% ciclohexano). Esto dio 4,05 g del compuesto del título (74% d. t., en dos etapas).

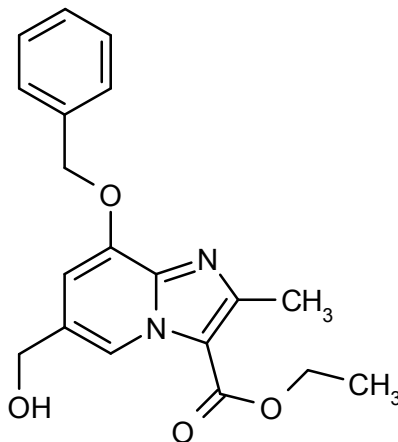
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,11$  min

EM (ES pos):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,37 - 4,44 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 3H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 9,51 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 394A

8-(Benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



25 En atmósfera de argón, 1,65 g (4,88 mmol) de 8-(benciloxi)-6-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 393A se suspendieron en 66 ml de etanol abs. Se añadieron 92 mg (2,44 mmol) de borohidruro de sodio a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se liberó del etanol y al residuo se añadió agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se mezclaron con solución acuosa de cloruro de sodio saturada, se filtraron sobre Celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron una de la otra. La fase orgánica se secó sobre sulfato



de sodio, se filtró, se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 1,49 g del compuesto del título (90% d. t.).

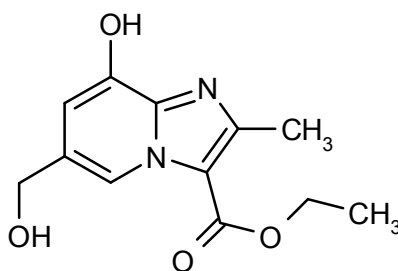
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min

EM (ES pos):  $m/z = 341$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,36 (t, 3H), 4,32 - 4,39 (m, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,45 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 8,83 - 5,86 (m, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### Ejemplo 395A

8-Hidroxi-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



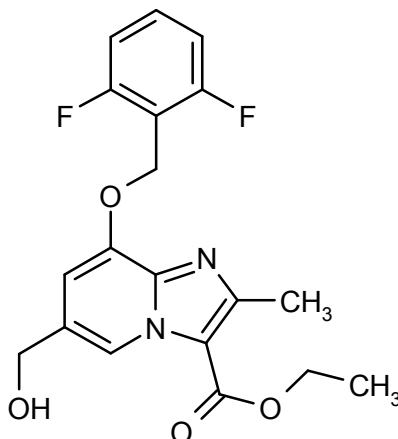
10 1,31g (3,85 mmol) de 8-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 394A se cargaron inicialmente en 99 ml de etanol. En atmósfera de argón, se añadieron 820 mg (0,77 mmol) de paladio sobre carbono activo al 10% a la solución de reacción y se hidrogenó la mezcla durante 3 horas a presión normal. La mezcla de reacción se retiró por filtración a través de un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol

15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,51$  min

EM (ES pos):  $m/z = 251$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 396A

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20 845 mg (3,38 mmol) de 8-hidroxi-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 395A se disolvieron en 48,4 ml de DMF abs., se mezclaron con 2,42 g (7,43 mmol) de carbonato de cesio y 699 mg (3,38 mmol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se lavó con agua. Esto dio 1,14 g del compuesto del título (87% d. t.).

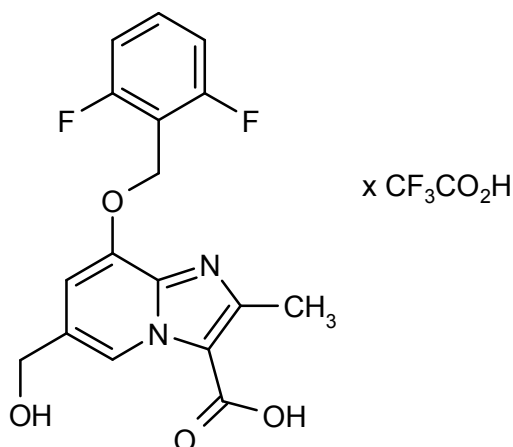
25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min

EM (ES pos):  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,36 (t, 3H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 4,58 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,47 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,45 - 7,71 (m, 1H), 8,86 - 8,89 (m, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### Ejemplo 397A

Trifluoroacetato de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

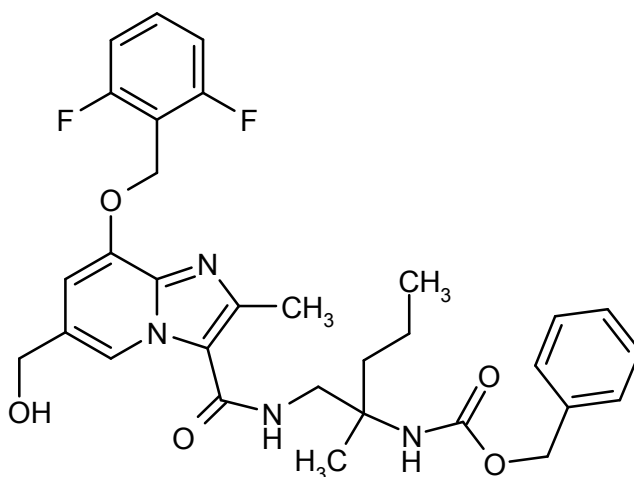


1,08 g (2,78 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 396A se suspendieron en 60,3 ml de dioxano y se añadieron 8,35 ml (16,7 mmol) de un hidróxido de sodio acuoso 2 N. La solución de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. La solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y luego se evaporó el disolvente. El residuo se agitó con agua y el sólido se retiró por filtración. La fase acuosa se concentró y se aceptó en acetonitrilo / agua / TFA. El sólido producido que contenía el producto se filtró. Esto dio 1,19 g del compuesto del título. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio otros 0,08 g del compuesto del título. En total, se obtuvieron 1,27 g del compuesto del título (96% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,58 min  
EM (ES pos): m/z = 349 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 398A

{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo

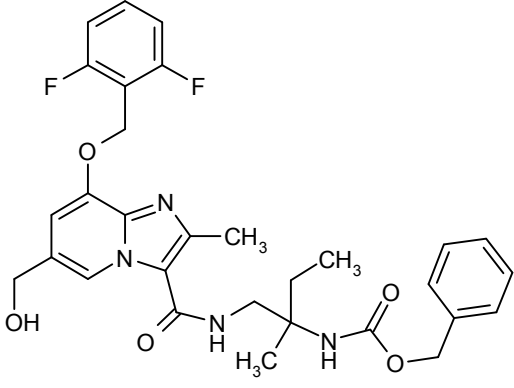
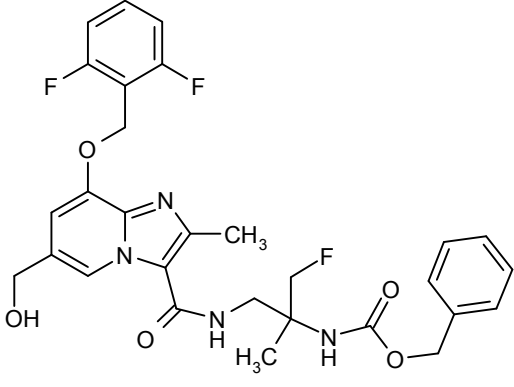


180 mg (0,38 mmol) de trifluoroacetato de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 397A 158 mg (0,42 mmol) de HATU y 0,26 ml (1,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 3,2 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, luego a temperatura ambiente se añadieron 109 mg (0,43 mmol) de (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 289A y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua y el sólido se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con agua. Esto dio 199 mg del compuesto del título (91% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,99 min  
EM (ES pos): m/z = 581 (M+H)<sup>+</sup>

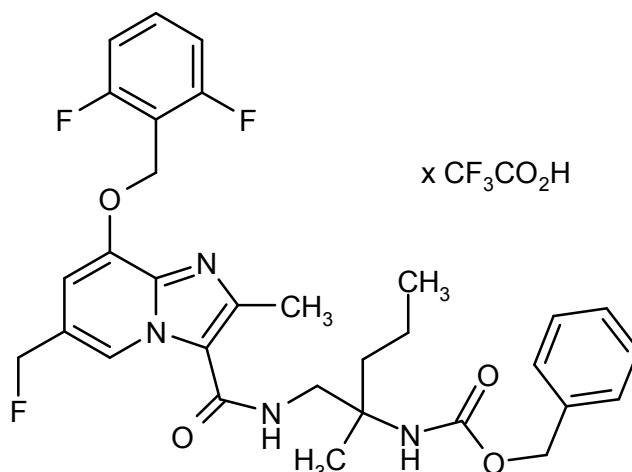
Análogamente al Ejemplo 398A se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 16A haciendo reaccionar trifluoroacetato de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 397A con las aminas 274A y 301A adecuadas previamente descritas en las condiciones descritas:

Tabla 16A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
399A	<p>{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(89% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,94</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 567</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
400A	<p>{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p>  <p>(75% d. t., pureza del 91%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,91</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 571</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 401A**

5 Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo



198 mg (0,34 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 398A se cargaron inicialmente en 3,4 ml de diclorometano, se añadieron a -78 °C 82,5 mg (0,51 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min a temperatura ambiente. Durante la reacción a -78 °C, se añadieron otros 27,5 mg (0,17 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La solución de reacción luego se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1%). Esto dio 191 mg del compuesto del título (70% d. t., pureza del 87%).  
 CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,19 min  
 EM (ES pos): m/z = 583 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

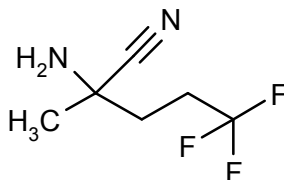
Análogamente al Ejemplo 401A se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 17A haciendo reaccionar los alcoholes antes descritos con trifluoruro de dietilaminoazufre en las condiciones descritas:

Tabla 17A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
402A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p> <p style="text-align: center;">x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(52% d. t., pureza del 70%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,13 min            EM (ES pos): m/z = 569 (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

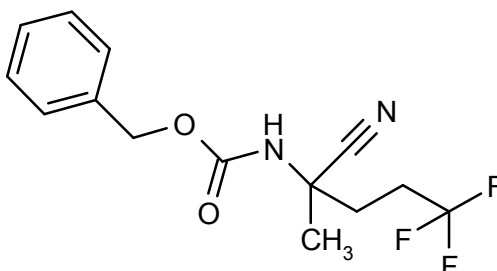
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
403A	<p>Trifluoroacetato de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de <i>ent</i>-bencilo</p> <p>x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(44% d. t., pureza del 73%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 1,12 min</p> <p>EM (ES pos): m/z = 573 (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 404A***rac*-2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentanonitrilo

5

8,0 g (57,1 mmol) de 5,5,5-trifluoropentan-2-ona [número de registro CAS: 1341078-97-4; comercialmente disponible o la metilcetona se puede preparar por medio de procedimientos conocidos de la bibliografía que son conocidos por el experto, por ejemplo a) en dos etapas a partir de 4,4,4-trifluorobutanal según Y. Bay et al. *Angewandte Chemie* 2012, 51, 4112-4116; K. Hiroi et al. *Synlett* 2001, 263-265; K. Mikami et al. 1982 *Chemistry Letters*, 1349-1352; o b) a partir de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico según A. A. Wube et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2011, 19, 567-579; G. M. Rubottom et al. *Journal of Organic Chemistry* 1983, 48, 1550-1552; T. Chen et al. *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 4716-4719. El producto se puede aislar por destilación o cromatografía] se cargaron inicialmente en 47,8 ml de amoníaco 2 N en metanol, se añadieron 3,69 g (75,4 mmol) de cianuro de sodio y 4,03 g (75,4 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió éter dietílico y el sólido contenido se filtró. El disolvente se retiró del filtrado por destilación a presión atmosférica. Esto dio 8,7 g del compuesto del título (92 % d. t.) como un residuo que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

CG-EM (procedimiento 14): R<sub>t</sub> = 1,90 minEM (ES pos): m/z = 151 (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>20 **Ejemplo 405A**(2-Cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *rac*-bencilo



8,7 g (52,36 mmol) de rac-2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentanonitrilo del Ejemplo 404A se cargaron inicialmente en 128 ml de tetrahidrofurano/agua = 9/1 y se añadieron 22,43 g (162,3 mmol) de carbonato de potasio. A 0 °C, se añadieron gota a gota lentamente 8,93 g (52,36 mmol) de cloroformiato de bencilo. Luego la mezcla se dejó calentar con agitación lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente sobrenadante se decantó y el residuo se agitó dos veces con 100 ml de tetrahidrofurano cada vez, con el disolvente sobrenadante decantándose en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 9/1 a 4/1). Esto dio 11,14 g del compuesto del título (68 % d. t.).

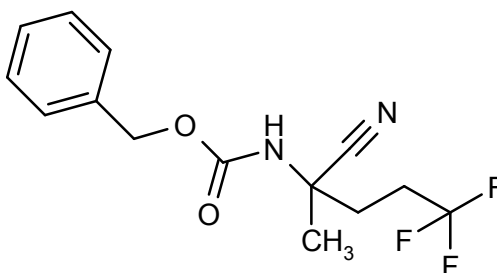
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,01$  min

EM (ES pos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,58 (s, 3H), 2,08 - 2,21 (m, 2H), 2,24 - 2,52 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 5H), 8,17 (s. a., 1H).

#### Ejemplo 406A

15 (2-Cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



11,14 g de (2-cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de rac-bencilo del Ejemplo 405A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 50 mm, fase móvil: 94% de dióxido de carbono, 6% metanol, caudal: 200 ml/min, temperatura: 38 °C, presión: 135 bar; detección: 210 nm].

20 Enantiómero A: 4,12 g (aproximadamente 79% ee)

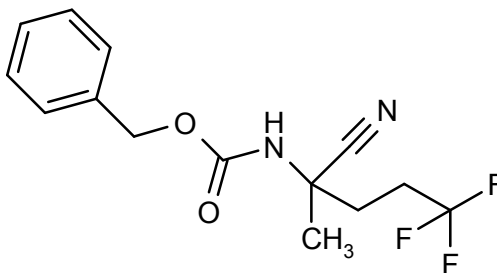
$R_t = 1,60$  min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil: 90% de dióxido de carbono, 10% metanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,01$  min

25 EM (ES pos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 407A

(2-Cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



11,14 g de (2-cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de rac-bencilo del Ejemplo 405A se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 50 mm, fase

30

móvil: 94% de dióxido de carbono, 6% metanol, caudal: 200 ml/min, temperatura: 38 °C, presión: 135 bar; detección: 210 nm].

Enantiómero B: 4,54 g (aproximadamente 70% ee; pureza de aproximadamente el 89%)

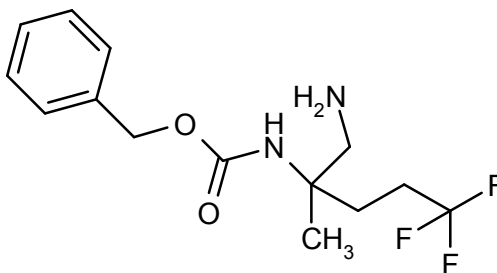
5  $R_t = 1,91$  min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil: 90% de dióxido de carbono, 10% metanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,01$  min

EM (ES pos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 408A

(1-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



10

4,12 g (13,17 mmol) de (2-cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 406A se disolvieron en 39 ml de solución amoniacal 7 N en metanol y se añadieron en atmósfera de argón 4 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche en el autoclave a 20-30 bar. Se añadió otra vez 1 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h en el autoclave a 20-30 bar. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, la torta del filtro se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró. Esto dio 3,35 g (56% d. t.; pureza de aproximadamente el 67%) del compuesto objetivo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

15

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,68$  min

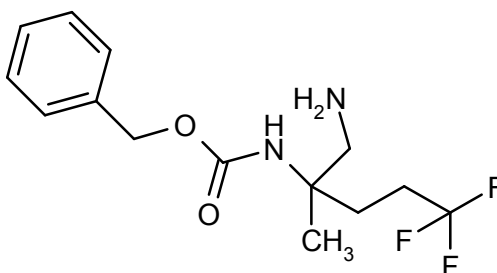
EM (ES pos):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,40 (s. a., 2H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,95 (m, 1H), 2,08 - 2,2 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 7,28 - 7,41 (m, 5H).

20

#### Ejemplo 409A

(1-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



25 4,54 g (13,45 mmol; pureza de aproximadamente el 89%) de (2-cian-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 407A se disolvieron en 39 ml de solución amoniacal 7 N en metanol y se añadieron en atmósfera de argón con 5 g de níquel de Raney (suspensión acuosa al 50%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h en un autoclave a 20-30 bar. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, la torta del filtro se enjuagó con metanol y se el filtrado se concentró. Esto dio 4,20 g (97% d. t.; pureza de aproximadamente el 95%) del compuesto objetivo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

30

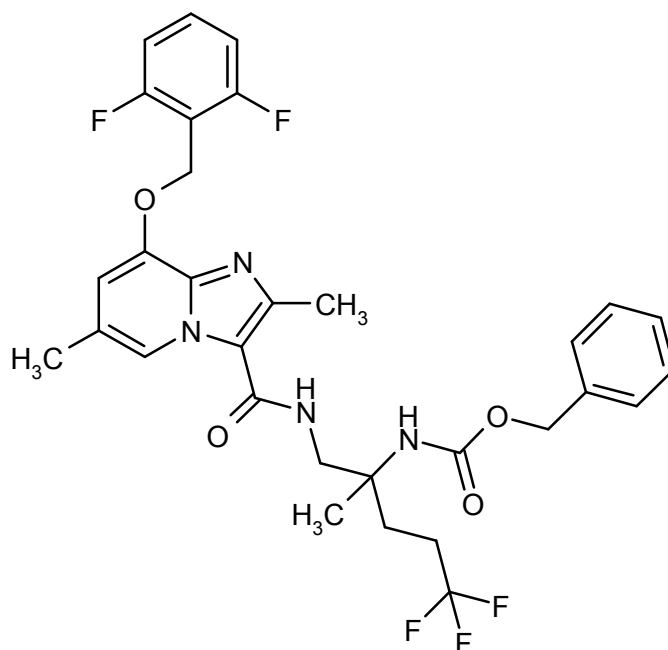
CL-EM (procedimiento 15):  $R_t = 2,19$  min

EM (ES pos):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,40 (s. a., 2H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,22 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H).

#### Ejemplo 410A

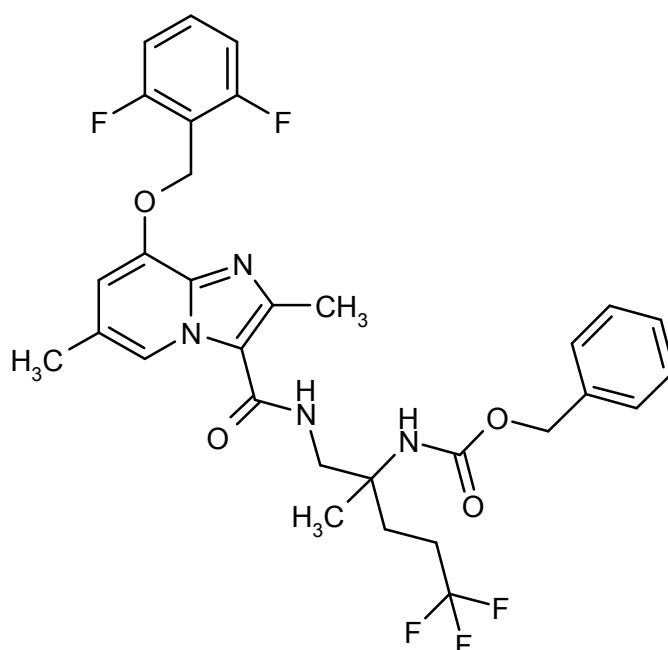
{1-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



- 500 mg (1,51 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 629 mg (1,66 mmol) de HATU y 583 mg (4,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 9,6 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 957 mg (2,11 mmol; pureza de aproximadamente el 67%) de (1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 408A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con aproximadamente 70 ml de agua y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido contenido se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 969 mg (99% d. t.) del compuesto objetivo que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,11$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 619$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 411A

{1-[(1-((8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il]carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)





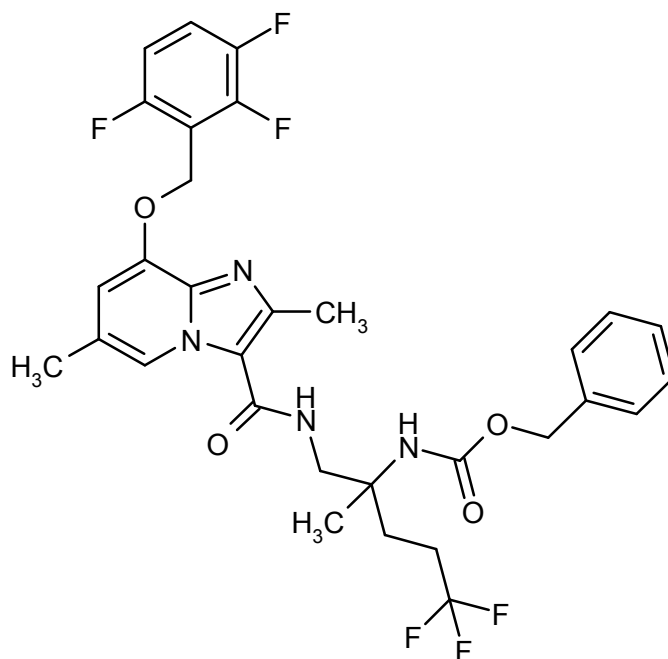
500 mg (1,51 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 629 mg (1,66 mmol) de HATU y 583 mg (4,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 9,6 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 675 mg (2,11 mmol; pureza de aproximadamente el 95%) de (1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 409A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución de reacción aproximadamente 70 ml de agua y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido contenido se filtró, se lavó bien con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 917 mg (98% d. t.) del compuesto del título que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,14$  min

EM (ES pos):  $m/z = 619$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 412A

{1-[(2,6-Dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



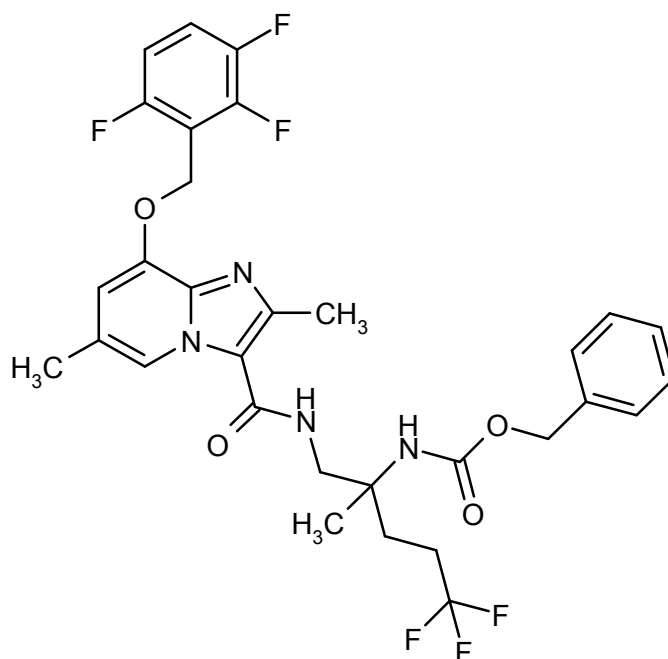
300 mg (0,86 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 358 mg (0,94 mmol) de HATU y 332 mg (2,57 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 5,5 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 545 mg (1,20 mmol; pureza de aproximadamente el 67%) de (1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 408A y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron aproximadamente 50 ml de agua a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró, se lavó bien con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 553 mg (88% d. t.; pureza del 87%) del compuesto del título, que se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,13$  min

EM (ES pos):  $m/z = 637$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 25 Ejemplo 413A

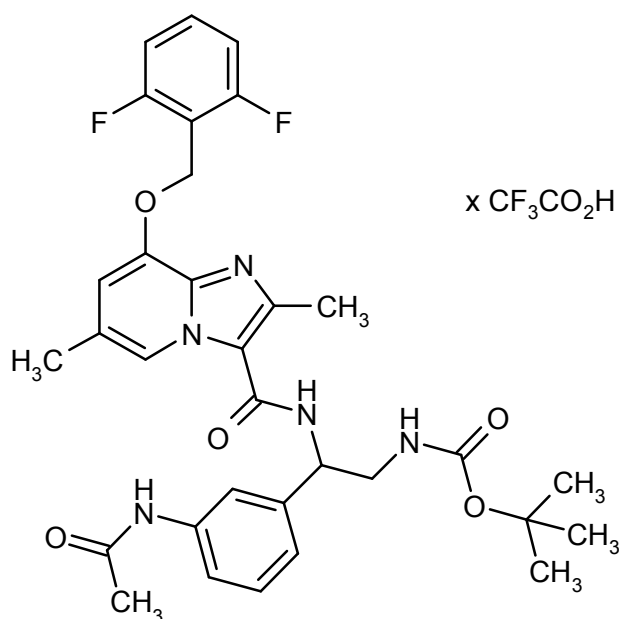
{1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B)



- 300 mg (0,86 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 358 mg (0,94 mmol) de HATU y 332 mg (2,57 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 5,5 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 384 mg (1,20 mmol; pureza de aproximadamente el 95%) de (1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il)carbamato de ent-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 409A y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución de reacción aproximadamente 50 ml de agua y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró, se lavó bien con agua y se secó a alto vacío. Esto dio 540 mg (96% d. t.) del compuesto del título, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.
- 5
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,16$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 637$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 414A

Trifluoroacetato de {2-(3-acetamidofenil)-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de *rac*-terc-butilo



- 15
- 50 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 63 mg (0,17 mmol) de HATU y 58 mg (0,45 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,5 ml de

DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 51 mg (0,17 mmol) de [2-(3-acetamidofenil)-2-aminoetil]carbamato de *tert*-butilo y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo, TFA y agua y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 100 mg (92% d. t.) del compuesto del título.

5

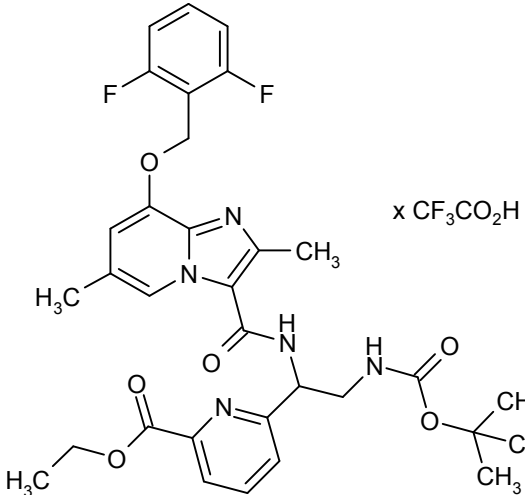
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,91$  min

EM (ES pos):  $m/z = 608$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

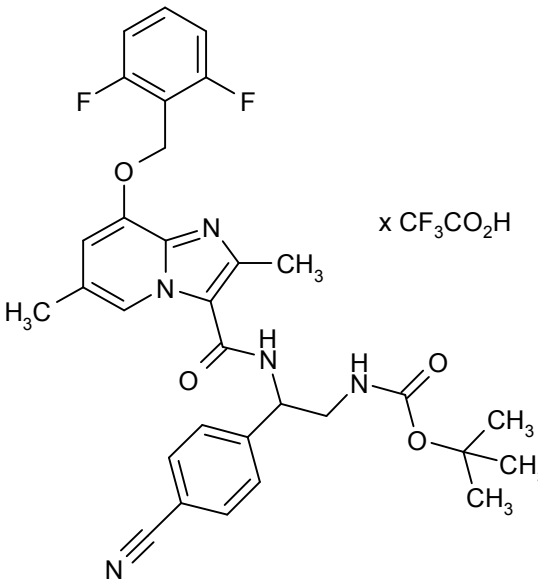
Análogamente al Ejemplo 414A se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 18A haciendo reaccionar el ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A con las aminas adecuadas y HATU en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento de trabajo representativo 2.

10

Tabla 18A:

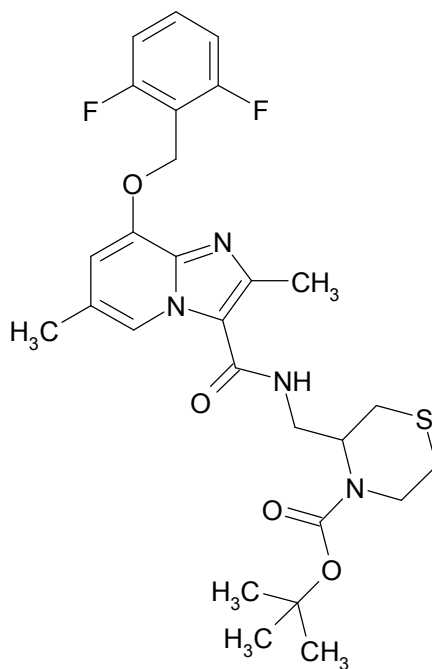
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
415A	<p>Trifluoroacetato de 6-{2-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]etil]piridin-2-carboxilato de <i>rac</i>-etilo</p>  <p>x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(35% d. t.; pureza del 94%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,02</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 576</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
416A	<p>Trifluoroacetato de {2-(4-cianfenil)-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]etil}carbamato de <i>rac</i>-terc-butilo</p>  <p>(42% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,04</math> min                      EM (ES pos): <math>m/z = 585</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p>

**Eiemplo 417A**

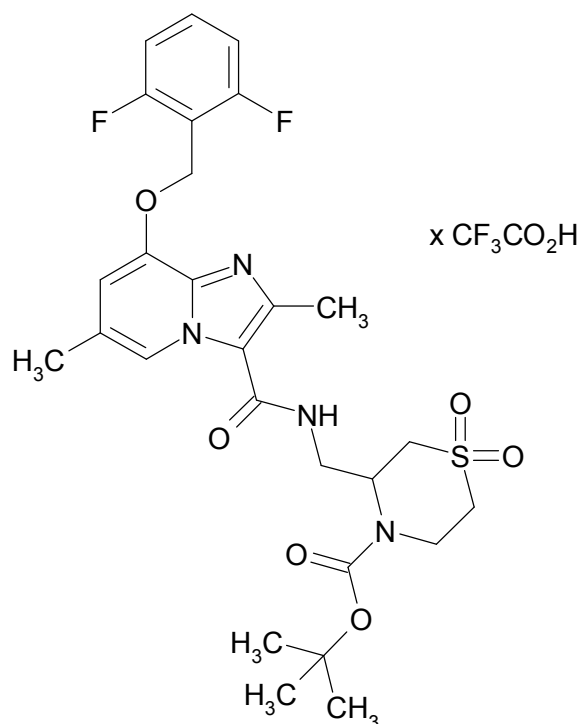
5 3-[[[8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]tiomorfolin-4-carboxilato de *rac*-terc-butilo



- 320 mg (0,717 mmol) de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-(tiomorfolin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 366, 217 mg (2,150 mmol) de trietilamina y 156 mg (0,717 mmol) de di-*terc*-butildicarbonato se cargaron inicialmente en 3,0 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío. El compuesto del título, 292 mg (75% d. t.), se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.  
 CL-EM (procedimiento 16):  $R_t = 1,26$  min  
 EM (ESIpos):  $m/z = 547$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 418A**

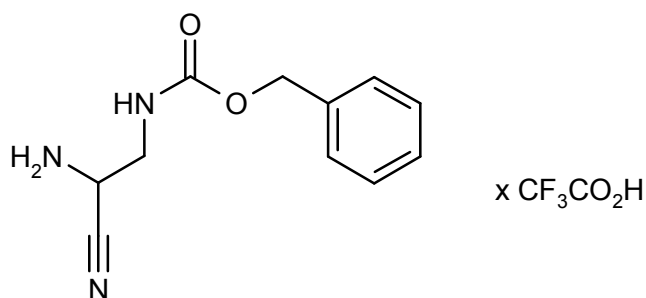
- 10 Trifluoroacetato de 3-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]tiomorfolin-4-carboxilato-1,1-dióxido de *rac-terc*-butilo



- A 0 °C, se añadieron a una solución de 150 mg (0,274 mmol) de 3-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]tiomorfolin-4-carboxilato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 417A en 3,3 ml de diclorometano 118 mg (0,686 mmol) de ácido 3-clorobencencarboperoico a 0 °C y la mezcla se agitó durante 70 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó tres veces solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y una vez con solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotativo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 59 mg del compuesto objetivo (31% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 16):  $R_t = 1,10$  min  
 EM (ESIpos):  $m/z = 579$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 419A**

Trifluoroacetato de (2-amino-2-cianoetil)carbamato de *rac*-bencilo



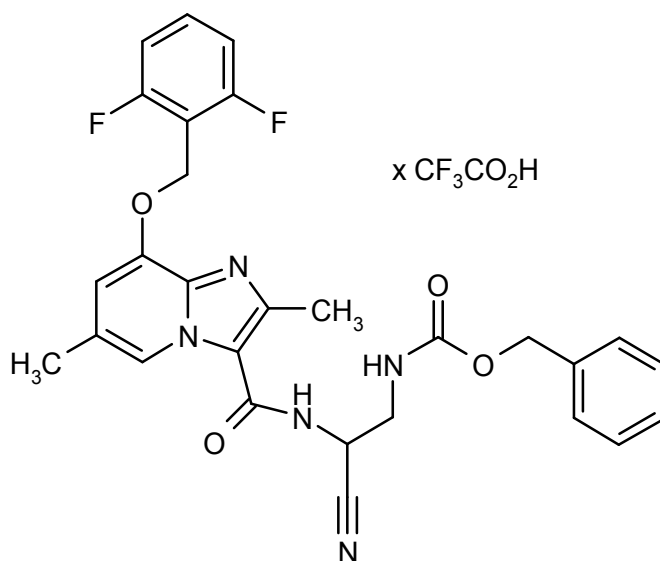
500 mg (3,16 mmol) de diclorhidrato de rac-2,3-diaminopropanonitrilo se cargaron inicialmente en 1,7 ml de diclorometano abs. A temperatura ambiente se añadieron 3,27 g (25,31 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 586,2 mg (3,16 mmol) de éster bencílico de ácido clorofómico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió TFA y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 125 mg del compuesto del título (12% d. t.).

CL-EM (procedimiento 13): R<sub>t</sub> = 1,31 min

EM (ES pos): m/z = 220 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 420A

Trifluoroacetato de {2-cian-2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]etil}carbamato de *rac*-bencilo



113 mg (0,34 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente en 0,55 ml de DMF abs., se añadieron 136 mg (0,36 mmol) de HATU y 132 mg (1,02 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 60 °C. Se disolvieron 125 mg (0,38 mmol) de trifluoroacetato (2-amino-2-cianoetil)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 419A en 0,28 ml de DMF abs., se añadieron 44 mg (0,34 mmol) de N,N-diisopropiletilamina gota a gota a la solución de reacción calentada hasta 60 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. A la solución de reacción se añadieron agua / TFA/acetonitrilo y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Esto dio 151 mg del compuesto del título (68% d. t.).

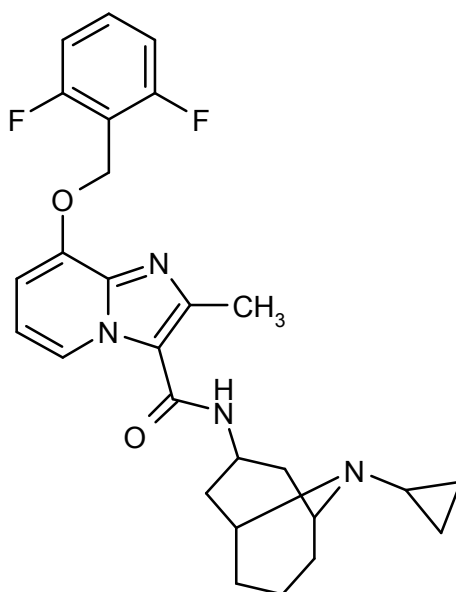
CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,99 min

EM (ES pos): m/z = 534 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplos de realización

#### 25 Ejemplo 1

*N*-(9-Ciclopropil-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



70 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,22 mmol), 209 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU, 0,55 mmol) y 85 mg *N,N*-diisopropiletilamina (0,66 mmol) se cargaron inicialmente en 1,5 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 15 min. Luego se añadieron 59 mg de 9-ciclopropil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-amina (0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego otra vez se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. A la solución de reacción se añadieron aproximadamente 12 ml de agua y el precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo formado se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 40:1). Esto dio 60 mg del compuesto del título (53% d. t., pureza del 94%).

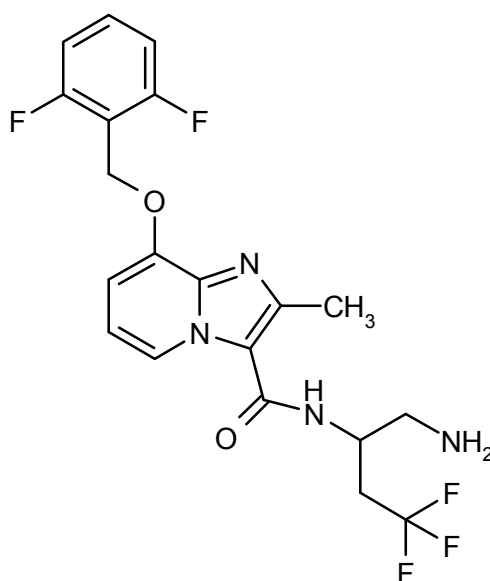
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min

EM (ES pos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,24$  (s. a., 2H), 0,45 (d, 2H), 1,04 (d, 2H), 1,48-1,56 (m, 3H), 1,86-1,1,97 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,19 (d, 2H), 4,09-4,23 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,54-7,68 (m, 2H), 8,50 (d, 1H).

## 15 Ejemplo 2

*rac-N*-(1-Amino-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



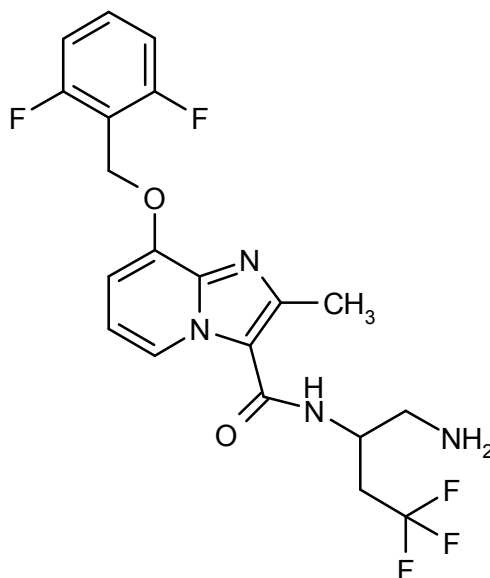
555 mg de *rac-N*-(1-azido-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 41A, 1,19 mmol) se cargaron inicialmente en 74 ml de etanol, se añadieron 126 mg de paladio sobre carbono activo (al 10%) y se hidrogenaron durante 60 min a presión estándar de hidrógeno y

temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se aceptaron en acetato de etilo y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 473 mg del compuesto del título (88% d. t.).

- 5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,92$  (s. a., 2H), 2,48-2,60 (m, 3+1H), 2,62-2,80 (m, 3H), 4,18-4,30 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,79 (s. a., 1H), 8,53 (d, 1H).

### 10 Ejemplo 3

*ent-N*-(1-Amino-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 15 Por separación preparativa en una fase quiral se separó el Ejemplo 2 en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 15 ml/min; 45 °C; detección: 220 nm]  
 Enantiómero B:

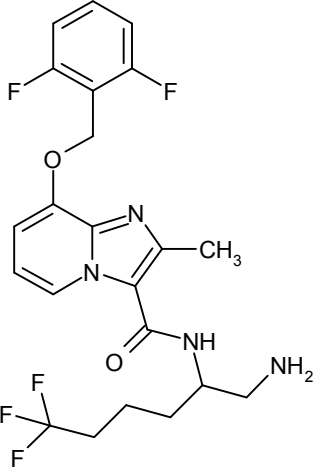
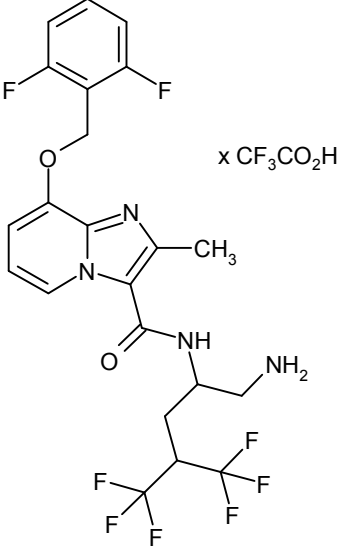
Rendimiento: 154 mg (99% de pureza, >99% ee)

- 20  $R_t = 16,57$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

Análogamente al Ejemplo 2 se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 1.



Tabla 1:

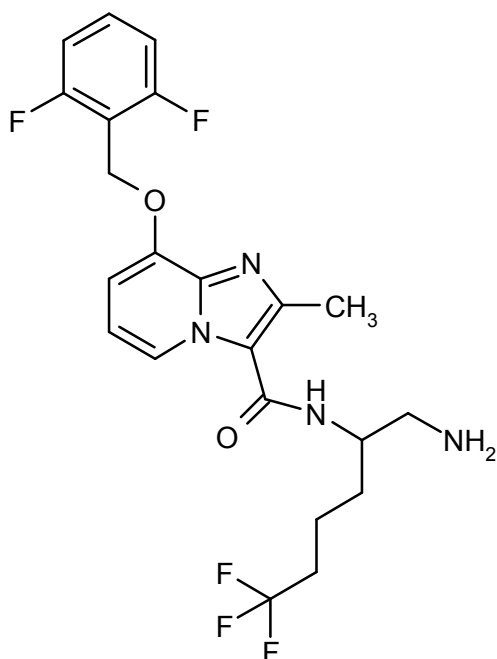
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
4	<p><i>rac-N</i>-(1-Amino-6,6,6-trifluorohexan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(90% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,03</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 497</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,49-1,72</math> (m, 4H), <math>2,18-2,41</math> (m, 2H), <math>2,50</math> (s, 3H), <math>2,69</math> (d, 2H), <math>3,87-3,98</math> (m, 1H), <math>5,30</math> (s, 2H), <math>6,92</math> (t, 1H), <math>7,00</math> (d, 1H), <math>7,22</math> (d, 2H), <math>7,56-7,68</math> (m, 2H), <math>8,52</math> (d, 1H).</p>
5	<p>Trifluoroacetato de <i>rac-N</i>-[1-amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>a)</sup></p>  <p>x CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p> <p>(91% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 525</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 2,12-2,28</math> (m, 2H), <math>2,60</math> (s, 3H), <math>2,99-3,10</math> (m, 2H), <math>3,14-3,25</math> (m, 1H), <math>3,95-4,10</math> (m, 1H), <math>4,37-4,49</math> (m, 1H), <math>5,35</math> (s, 2H), <math>7,05-7,12</math> (m, 1H), <math>7,15-7,28</math> (m, 3H), <math>7,60</math> (c, 1H), <math>7,69-7,82</math> (m, 1H), <math>7,97</math> (s. a., 3H), <math>8,70</math> (d, 1H).</p>

a) Después de la HPLC preparativa, no se produjo una elaboración acuosa.

### Ejemplo 6

*ent-N*-(1-Amino-6,6,6-trifluorohexan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

5



Por separación preparativa en una fase quiral se separó el compuesto del Ejemplo 4 (388 mg) en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm; fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 15 ml/min; 45 °C; detección: 220 nm]

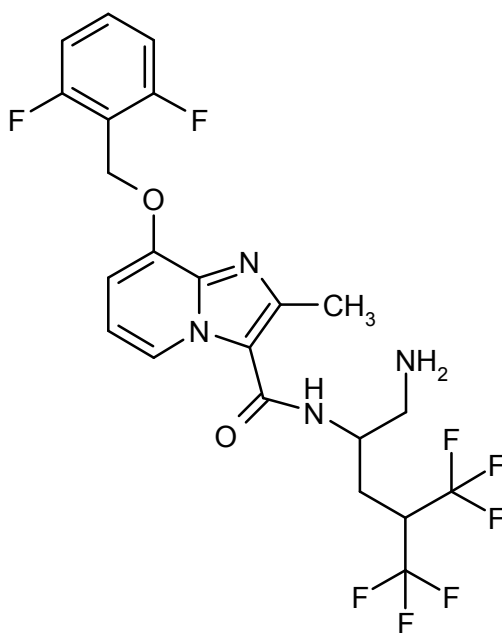
5 Enantiómero B:

Rendimiento: 136 mg (99% de pureza, >99% ee)

$R_t$  = 17,00 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 7

10 *ent-N*-[1-Amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



Por separación preparativa en una fase quiral se separó el compuesto del Ejemplo 5 (140 mg) en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de

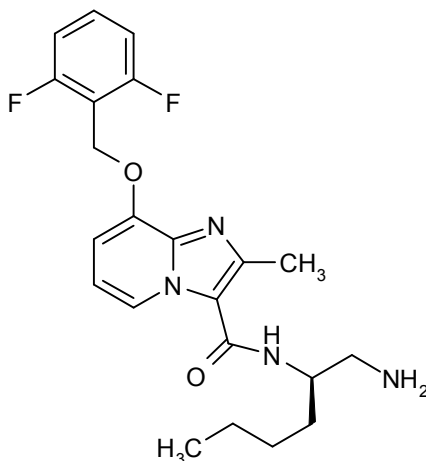
dietilamina; caudal 20 ml/min; 25 °C; detección: 230 nm]  
Enantiómero A:

Rendimiento: 31 mg (>99% ee)

5  $R_t = 4,47$  min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; detección: 250 nm].

### Ejemplo 8

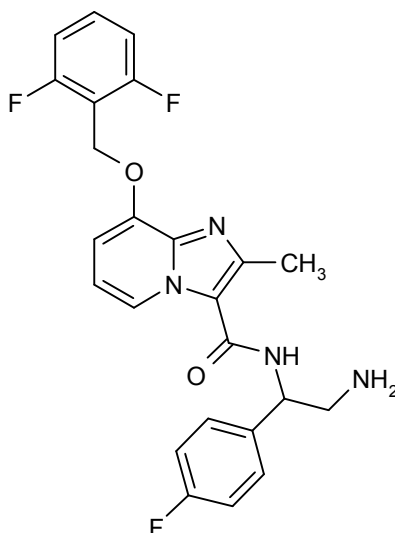
*N*-[(2*R*)-1-Aminohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10 42 mg de *N*-[(2*R*)-1-azidohexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 44A, 0,095 mmol) se cargaron inicialmente en 0,78 ml de THF/agua (10:1,5), se añadieron 28,3 mg de trifetilfosfina (0,108 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo por medio de cromatografía preparativa en capa fina (fase móvil acetato de etilo:diclorometano:dietilamina = 2:1:0,1) se purificó. Las fracciones de producto combinadas se purificaron por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se aceptaron en acetato de etilo y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 17 mg del compuesto del título (41% d. t.).  
15 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,88$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>  
20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,42-1,67 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 3,92-4,08 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,56-7,7,62 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).

### Ejemplo 9

*rac-N*-[2-Amino-1-(4-fluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A 363 mg de {2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-carbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 79A, 0,63 mmol) se añadieron 7 ml de ácido clorhídrico en éter dietílico 2 M (14 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se disolvió en diclorometano y metanol y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 275 mg del compuesto del título (96% d. t.).

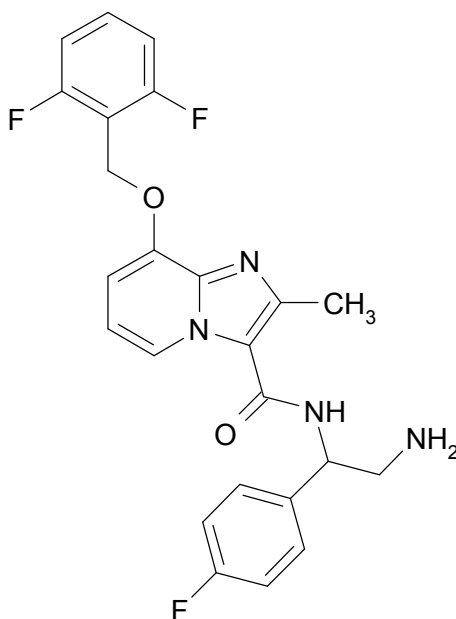
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

EM (ES pos):  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,62$  (s. a., 2H), 2,60 (s, 3H), 2,85-2,96 (m, 2H), 4,98 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,20 (s. a., 1H), 8,53 (d, 1H).

### Ejemplo 10

*ent-N*-[2-Amino-1-(4-fluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



15 Por separación preparativa en una fase quiral se separó el compuesto del Ejemplo 9 (242 mg) en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm].

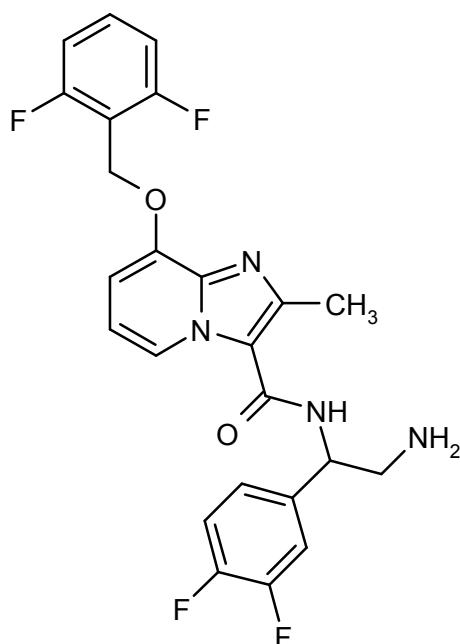
Enantiómero B:

Rendimiento: 110 mg (99% de pureza, aproximadamente 99% ee)

20  $R_t = 10,25$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

### Ejemplo 11

*rac-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 355 mg de rac-terc-butil-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 77A, 0,62 mmol) se añadieron 3,1 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (6,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 h a temperatura ambiente. El precipitado producido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se suspendió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 279 mg del compuesto del título (94% d. t.).

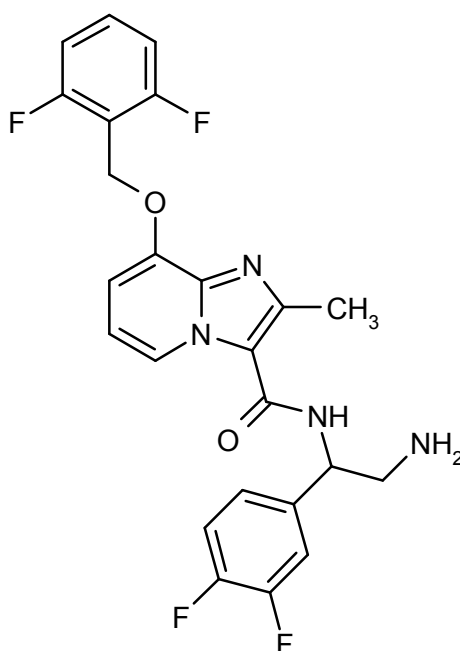
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

EM (ES pos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,18$  (s. a., 2H), 2,60 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 4,99 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,36-7,51 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (s. a., 1H), 8,54 (d, 1H).

### Ejemplo 12 (enantiómero A)

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15

Por separación preparativa en una fase quiral se separó el compuesto del Ejemplo 11 (250 mg) en los enantiómeros

[columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se concentraron y se extrajeron en agua/acetonitrilo y se liofilizaron. El producto se purificó después por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones combinadas se liofilizaron, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con un poco de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se secó a alto vacío.

Enantiómero A:

Rendimiento: 88 mg (99% de pureza, aproximadamente 94% ee)

$R_t$  = 7,55 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,78 min

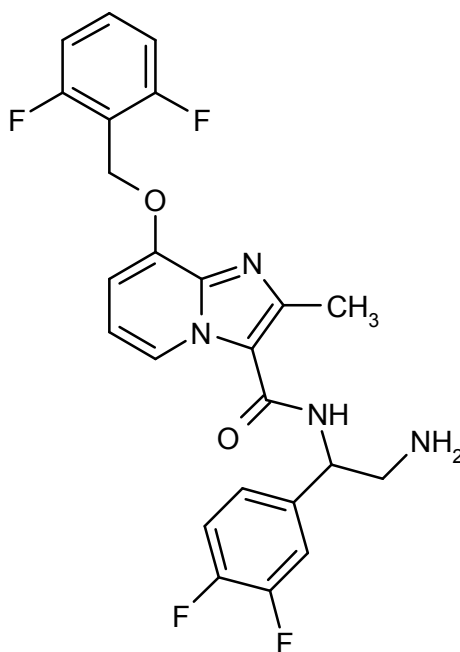
EM (ES pos):  $m/z$  = 473 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,59 (s, 3H), 2,88-3,01 (m, 2H), 5,02 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,36-7,52 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (s. a., 1H), 8,54 (d, 1H).

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (436 nm, 20,4°C) = +23,8° (c = 0,0053 g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 13 (enantiómero B)

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



A 2,18 g de *ent*-terc-butyl-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato (Ejemplo 118A, 3,80 mmol) se añadieron 19 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (38 mmol) y la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. El precipitado se restiró por filtración y se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 1,85 g del compuesto del título (cuantitativo).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,80 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 473 (M+H)<sup>+</sup>

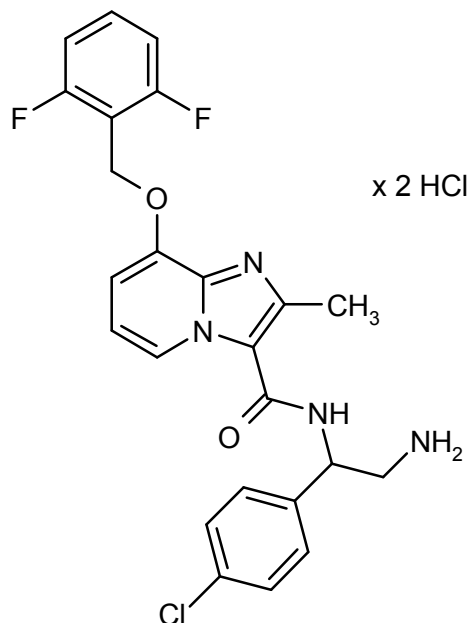
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,55 (s. a., 2H), 2,59 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,36-7,51 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (s. a., 1H), 8,54 (d, 1H).

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (436 nm, 19,9°C) = -23,5° (c = 0,00505 g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 14

Diclorhidrato de *rac-N*-[2-amino-1-(4-clorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-

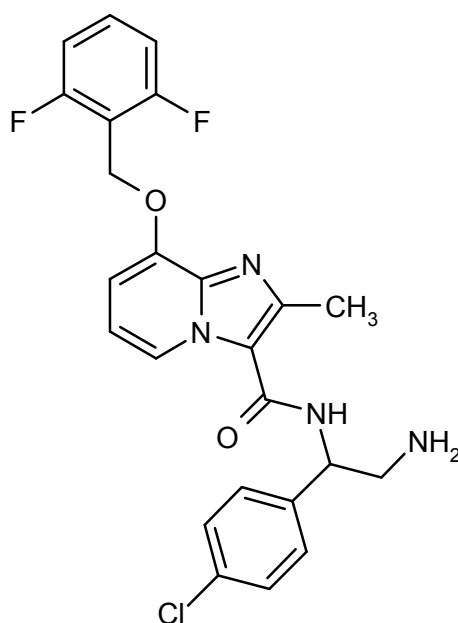
carboxamida



- 5 A 396 mg de {2-(4-clorofenil)-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de rac-terc-butilo (Ejemplo 78A, 0,69 mmol) se añadieron 3,5 ml (7,0 mmol) de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 5,5 h a temperatura ambiente. El precipitado producido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío. Esto dio 341 mg del compuesto del título (90% d. t.).
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min
- EM (ES pos):  $m/z = 471$  (M-2HCl+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,69$  (s, 3H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,38-3,53 (m, 1H), 5,40-5,49 (m, 3H), 7,23 (t, 2H), 7,34 (s. a., 1H), 7,41-7,67 (m, 6H), 8,20-8,43 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 9,39 (s. a., 1H).

**Ejemplo 15**

*ent-N*-[2-Amino-1-(4-clorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



15

288 mg del compuesto del Ejemplo 14 se suspendieron en acetato de etilo y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró

y se secó a alto vacío. Por separación preparativa en una fase quiral se separó el producto en bruto (279 mg) en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 45  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 220 nm]. El producto se purificó otra vez por gel de sílice (fase móvil: diclorometano a diclorometano:metanol = 10:1). Se produjo una ulterior purificación por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron dos veces con un poco de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró y durante la noche se secó a alto vacío.

Enantiómero B:

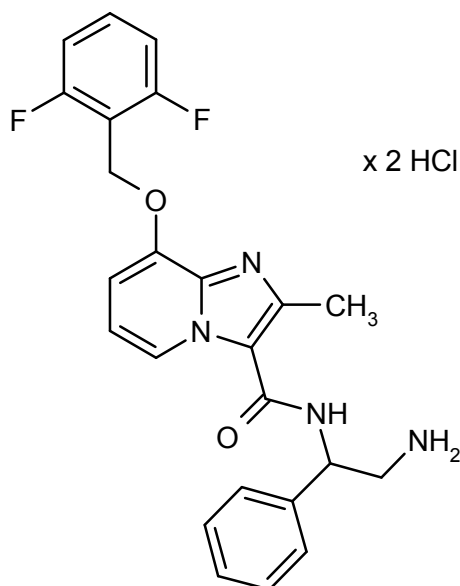
10 Rendimiento: 62 mg (99% de pureza, 99% ee)

$R_t$  = 8,77 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; detección: 235 nm].

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2,04 (s. a., 2H), 2,60 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 4,98 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,59 (quint, 1H), 8,20 (s. a., 1H), 8,53 (d, 1H).

### 15 Ejemplo 16

Diclorhidrato de *rac-N*-(2-amino-1-feniletíl)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 370 mg de *rac*-terc-butíl-{2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino}-2-feniletíl}carbamato (Ejemplo 80A, 0,69 mmol) se añadieron 15,75 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (31,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío. Esto dio 306 mg del compuesto del título (85% d. t., pureza del 98%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,70 min

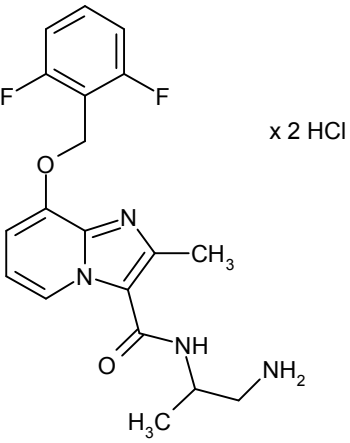
EM (ES pos):  $m/z$  = 437 (M-2HCl+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2,65 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,35-3,54 (m, 1H), 5,38-5,49 (m, 3H), 7,21-7,54 (m, 10H), 7,60 (quint, 1H), 8,12-8,32 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 9,09 (s. a., 1H).

Análogamente al Ejemplo 16 se preparó el ejemplo mostrado en la Tabla 2.

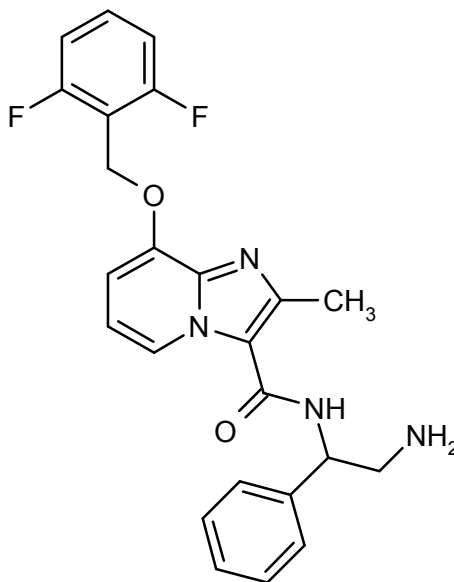


Tabla 2:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
17	<p>Diclorhidrato de</p> <p><i>rac-N</i>-(1-aminopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(92% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 0,69</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 375</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,28</math> (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,96-3,10 (m, 2H), 4,32 (quint, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,33 (s. a., 1H), 7,46-7,66 (m, 2H), 8,18 (s. a., 3H), 8,58 (s. a., 1H), 8,73 (d, 1H).</p>

**Ejemplo 18**

*ent-N*-(2-Amino-1-feniletíl)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

10

276 mg del compuesto del Ejemplo 16 se suspendieron en acetato de etilo/diclorometano (1:1) y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Por separación preparativa en una fase quiral se separó el producto en bruto (247 mg) en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 30% de isohexano, 70% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm]. El producto obtenido se purificó otra vez por gel de sílice (fase móvil: diclorometano a diclorometano:metanol = 10:1). Se produjo una ulterior purificación por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron dos veces con un poco de

solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

Enantiómero B:

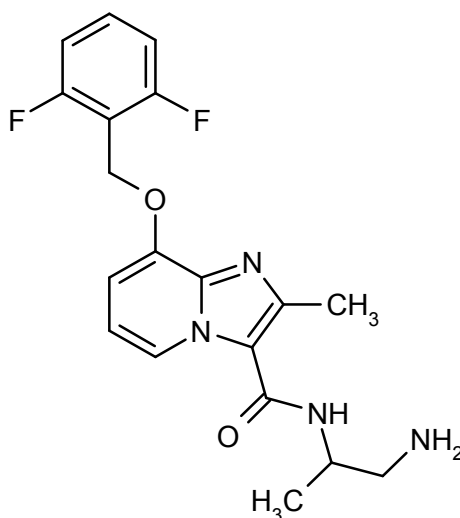
Rendimiento: 78 mg (98% ee)

- 5  $R_t = 11,00$  min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 35 °C; detección: 235 nm].

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,59$  (s, 3H), 2,98-3,10 (m, 2H), 4,42 (s. a., 2H), 5,09-5,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,32-7,44 (m, 4H), 7,59 (quint, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

### Ejemplo 19

- 10 *ent-N*-(1-Aminopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



46 mg del compuesto del Ejemplo 17 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm].

- 15 El enantiómero A se purificó de nuevo por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, se disolvieron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

Enantiómero A:

- 20 Rendimiento: 7,3 mg (99% ee)

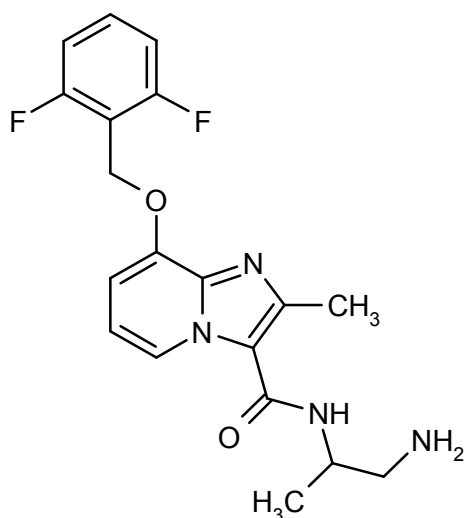
$R_t = 8,59$  min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min (pureza de aproximadamente el 92%)

EM (ES pos):  $m/z = 375$  (M+H) $^+$

- 25 **Ejemplo 20**

*ent-N*-(1-Aminopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



46 mg del compuesto del Ejemplo 17 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm].

5 Enantiómero B:

Rendimiento: 13 mg (98,5% ee)

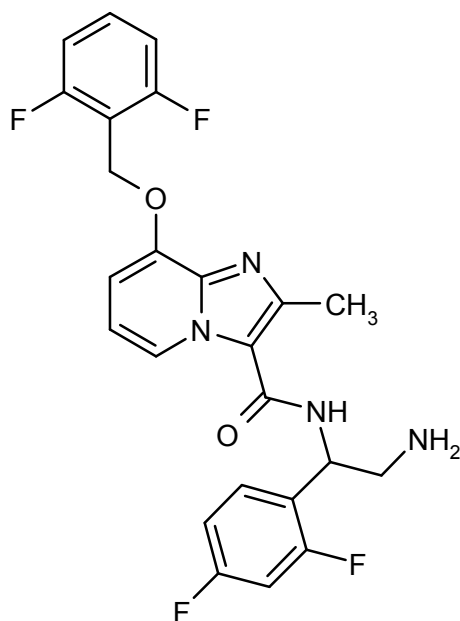
$R_t$  = 10,57 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,57 min (pureza de aproximadamente el 92%)

10 EM (ES pos): m/z = 375 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 21

*ent-N*-[2-Amino-1-(2,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 A 72 mg de *ent*-terc-butyl-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)etil]carbarnato (Ejemplo 81A, 0,13 mmol) se añadieron 0,63 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración. Se añadieron al precipitado acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo

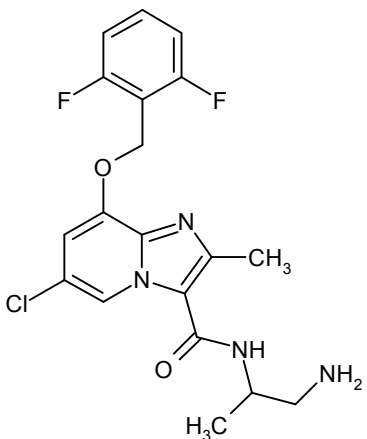
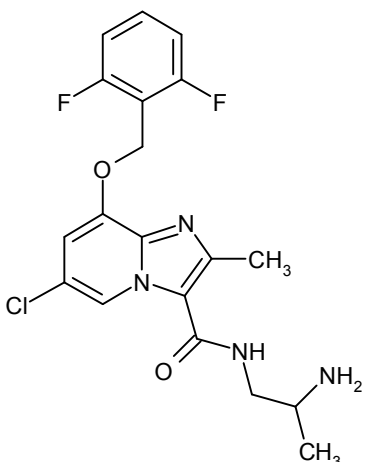
y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 51 mg del compuesto del título (84% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

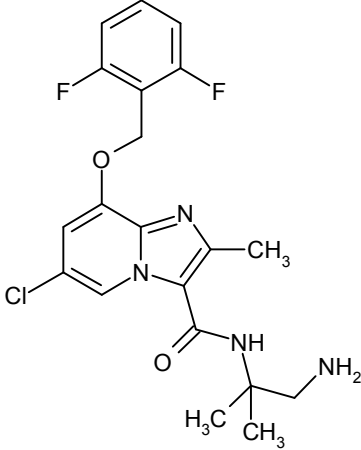
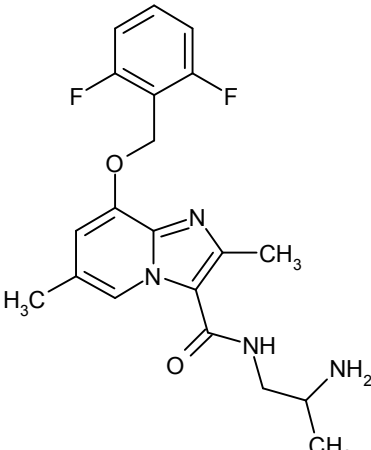
EM (ES pos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,69$  (s. a., 2H), 2,59 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 2H), 5,20 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,50 (c, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,22 (s. a., 1H), 8,53 (d, 1H). Análogamente al Ejemplo 21 se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 3.

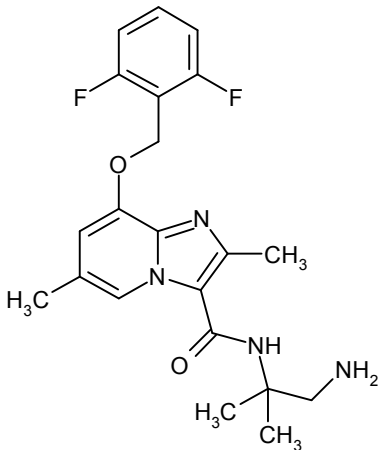
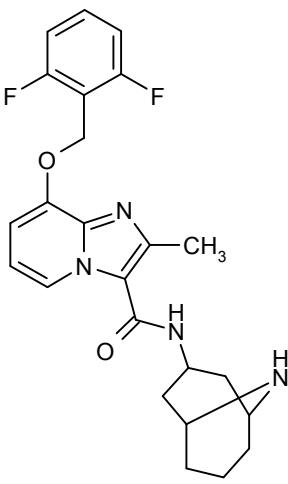
Tabla 3:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
22	<p><i>ent-N</i>-(1-Aminopropan-2-il)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(88% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,68</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 409</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,24</math> (d, 3H), 1,63 (s. a., 2H), 2,52 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,68 (s. a., 1H), 8,70 (s, 1H).</p>
23	<p><i>rac-N</i>-(2-Aminopropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>  <p>(78% d. t., pureza de aproximadamente el 90%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,71</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 409</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,01</math> (d, 3H), 1,70 (s. a., 2H), 2,52 (s, 3H), 2,99 (sexteto, 1H), 3,09-3,27 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,61 (quint, 1H), 7,78 (s. a., 1H), 8,76 (s, 1H).</p>

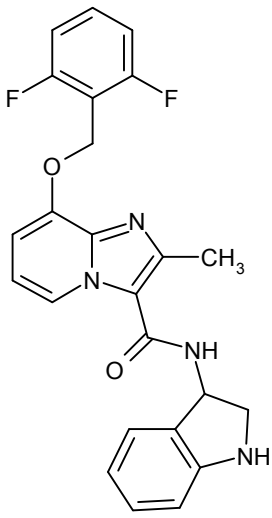
(continuación)

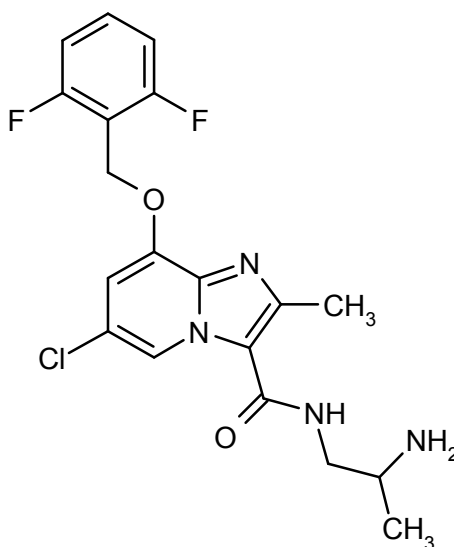
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
24	<p data-bbox="355 421 874 510"><i>N</i>-(1-Amino-2-metilpropan-2-il)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>  <p data-bbox="555 1014 671 1043">(86% d. t.)</p>	<p data-bbox="898 421 1326 450">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p data-bbox="898 472 1238 501">EM (ES pos): <math>m/z = 423</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="898 524 1262 553">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="898 575 1361 680"><math>\delta = 1,33</math> (s, 6H), 1,89 (s. a., 2H), 2,52 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,61 (quint, 1H), 8,80 (s, 1H).</p>
25	<p data-bbox="355 1066 874 1122"><i>rac-N</i>-(2-Aminopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)-oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>3)</sup></p>  <p data-bbox="355 1637 874 1666">(73% d. t., pureza de aproximadamente el 90%)</p>	<p data-bbox="898 1066 1326 1095">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,55</math> min</p> <p data-bbox="898 1117 1238 1146">EM (ES pos): <math>m/z = 389</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="898 1169 1262 1198">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="898 1220 1361 1355"><math>\delta = 1,01</math> (d, 3H), 1,52 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,99 (sexteto, 1H), 3,09-3,28 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,78 (s. a., 1H), 8,45 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
26	<p><i>N</i>-(1-Amino-2-metilpropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>3)</sup></p>  <p>(82% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,64</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 403</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math> (s, 6H), 1,70 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,60 (quint, 1H), 8,52 (s, 1H).</p>
27	<p><i>N</i>-(9-Azabicyclo[3,3,1]non-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>4)</sup></p>  <p>(81% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,62</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 441</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,63-1,90</math> (m, 8H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,28 (s. a., 2H), 4,69-4,81 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
28	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(99% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,78</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 435</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,50</math> (s, 3H), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,58-5,69 (m, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,59 (quint, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).</p>
<p><sup>1)</sup> preparado del Ejemplo 119A, (enantiómero B)</p> <p><sup>2)</sup> Los compuestos de partida se disolvieron en éter dietílico, de modo que se produjo una solución 0,5 M.</p> <p><sup>3)</sup> Los compuestos de partida se disolvieron en 1,4-dioxano, de modo que se produjo una solución 0,2-0,5 M.</p> <p><sup>4)</sup> El tiempo de reacción era de 2,5 h.</p>		

**Ejemplo 29***ent*-N-(2-Aminopropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

5 68 mg del Ejemplo 23 se separaron por separación preparativa doble en una fase quiral en los enantiómeros:

1) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de

dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm.

2) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm.

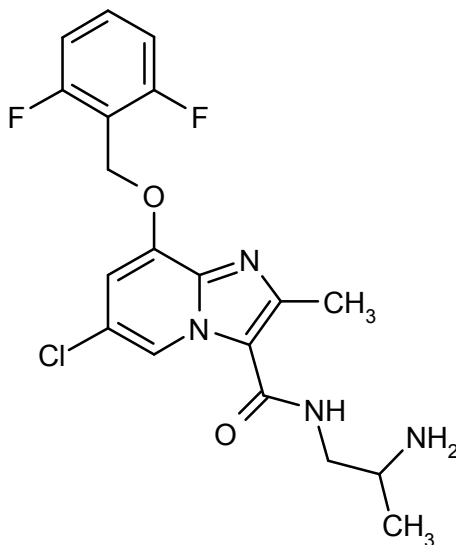
Enantiómero A:

5 Rendimiento: 21 mg (99% ee)

$R_t$  = 10,15 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 30

*ent-N*-(2-Aminopropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



10

68 mg del Ejemplo 23 se separaron por separación preparativa doble en una fase quiral en los enantiómeros:

1) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm.

15 2) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm.

Enantiómero B:

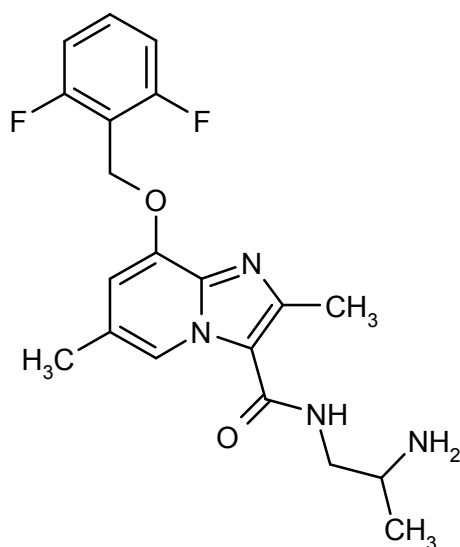
Rendimiento: 21 mg (95% ee)

$R_t$  = 9,31 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 80% de isohexano, 20% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### 20 Ejemplo 31

*ent-N*-(2-Aminopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)





47 mg del Ejemplo 25 se separaron por dos separaciones preparativas en una fase quiral en los enantiómeros:

1) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm.

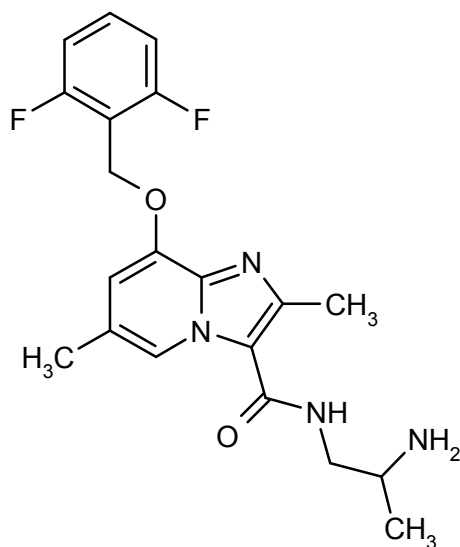
5 2) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm.

Enantiómero A: rendimiento: 13 mg (99% ee)

$R_t$  = 7,00 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

## 10 Ejemplo 32

*ent-N*-(2-Aminopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



47 mg del Ejemplo 25 se separaron por dos separaciones preparativas en una fase quiral en los enantiómeros:

15 1) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm.

2) columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm.

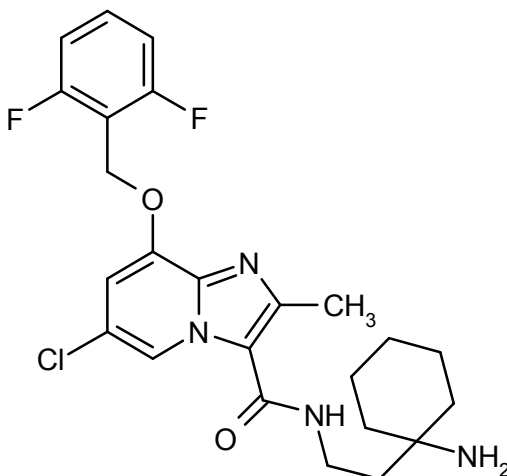
Enantiómero B:

Rendimiento: 14 mg (97% ee)

$R_t$  = 6,27 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 33

5 *N*-[2-(1-Aminociclohexil)etil]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



99 mg de rac-terc-butyl-(1-{2-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonil)amino]etil}ciclohexil)carbamato trifluoroacetato de (Ejemplo 93A, 0,14 mmol) se suspendieron en 0,67 ml de éter dietílico, se añadieron 0,72 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (1,43 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se mezcló con acetato de etilo y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Luego se filtró, el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 61 mg del compuesto del título (89% d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,80 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 477 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,22-1,45 (m, 8H), 1,47-1,80 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 8,55 (s. a., 1H), 8,86 (s, 1H).

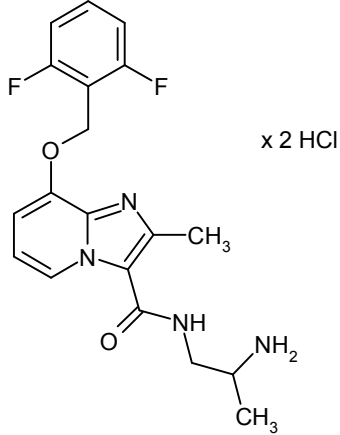
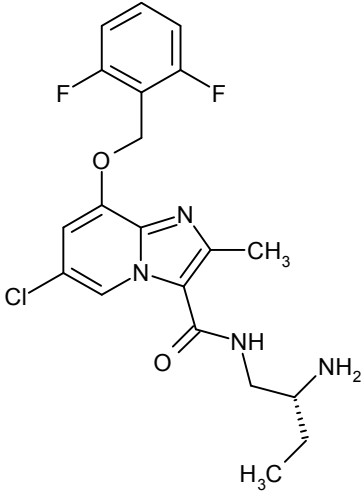
20 Análogamente al Ejemplo 33 se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 4, haciendo reaccionar 10-20 equivalentes de una solución 2 N de ácido clorhídrico en éter dietílico con los correspondientes compuestos N-Boc en las condiciones de reacción descritas. Los tiempos de reacción eran de 3 h – 5 d.

25 Si es adecuado, las purificaciones se realizaron por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de ácido trifluoroacético) y/o por medio de cromatografía en gel de sílice (gradiente de fase móvil: diclorometano/metanol). Si es adecuado, se concentraron las fracciones con contenido de producto y el residuo se disolvió en acetato de etilo o diclorometano/metanol y se lavó con un poco de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró.

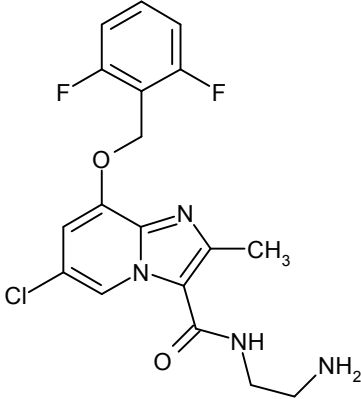
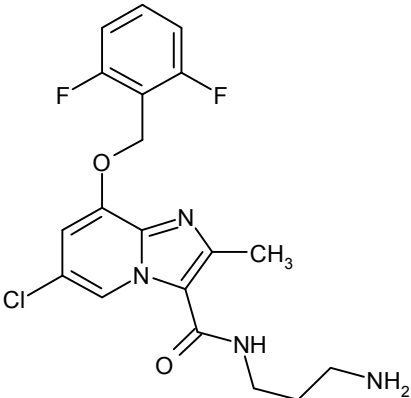
Si es adecuado, la mezcla de reacción se retiró por filtración del precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío.

30 Si es adecuado, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, el precipitado se retiró por filtración y acetato de etilo o diclorometano y se mezcló con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío.

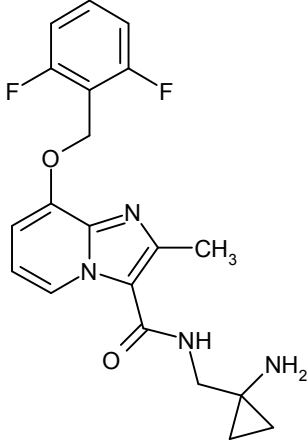
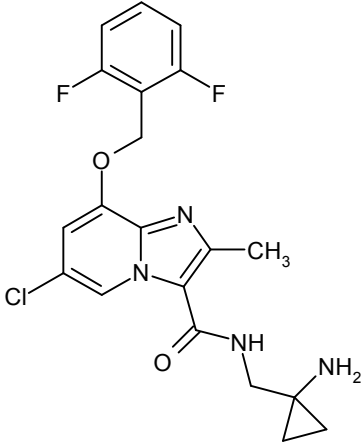
Tabla 4:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
34	<p>Diclorhidrato de <i>rac-N</i>-(2-aminopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)-oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(85% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,48</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 375</math> (M-2HCl+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,24</math> (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,31-3,56 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,45 (s. a., 1H), 7,61 (quint, 1H), 8,08 (s. a., 3H), 8,54 (s. a., 1H), 8,73 (d, 1H).</p>
35	<p><i>ent-N</i>-[(2<i>R</i>)-2-Aminobutil]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(96% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 423</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,90</math> (t, 3H), 1,18-1,30 (m, 1H), 1,39-1,75 (m, 3H), 2,49-2,59 (m, 4H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,83 (s. a., 1H), 8,77 (s, 1H).</p>

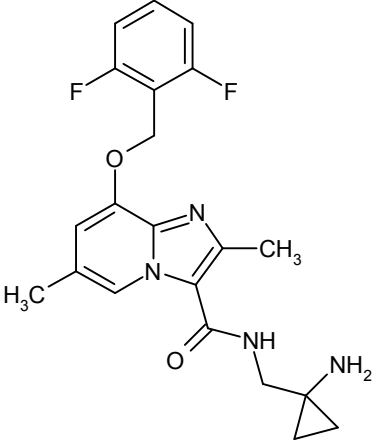
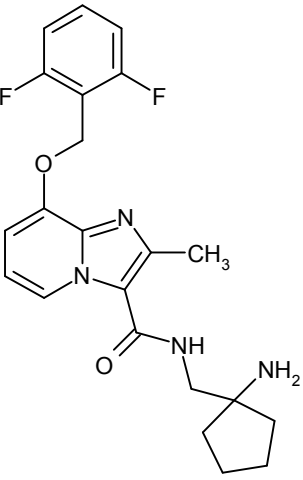
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
36	<p><i>N</i>-(2-aminoetil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(98% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,68</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 395</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,50</math> (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,32 (m, superpuesto por señal de agua, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,90 (s. a., 1H), 8,77 (s, 1H).</p>
37	<p><i>N</i>-(3-Aminopropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(70% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,68</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 409</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,62</math> (quint, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,32 (m, superpuesto por señal de agua, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,61 (quint, 1H), 8,10 (s. a., 1H), 8,77 (s, 1H).</p>

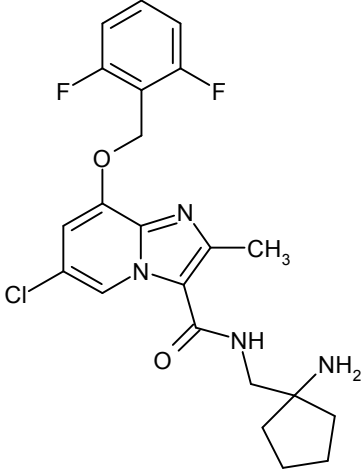
(continuación)

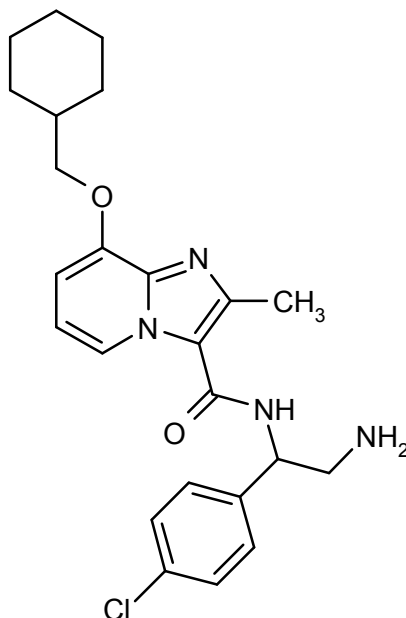
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
38	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclopropil)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(69% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,49</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 387</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,42</math> (t, 2H), 0,54 (t, 2H), 1,94 (s. a., 2H), 2,50 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,58 (d, 1H).</p>
39	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclopropil)metil]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(90% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 421</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,44</math> (t, 2H), 0,55 (t, 2H), 1,98 (s. a., 2H), 2,50 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,70 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
40	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclopropil)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(76% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,60</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 401</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,44</math> (t, 2H), 0,54 (t, 2H), 1,98 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,32 (d, superpuesto por señal de agua, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,41 (s, 1H).</p>
41	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclopentil)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(77% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,54</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 415</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,32</math>-1,44 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,65-2,10 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,32 (d, superpuesto por señal de agua, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,62 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
42	<p data-bbox="355 398 871 477">N-[(1-aminociclopentil)metil]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="555 1010 671 1039">(93% d. t.)</p>	<p data-bbox="895 398 1326 427">CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p data-bbox="895 450 1238 479">EM (ES pos): <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="895 501 1262 530">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="895 553 1361 685"><math>\delta = 1,32-1,45</math> (m, 2H), <math>1,50-1,80</math> (m, 8H), <math>2,50</math> (s, 3H), <math>3,32</math> (d, superpuesto por señal de agua, 2H), <math>5,33</math> (s, 2H), <math>7,19</math> (s, 1H), <math>7,24</math> (t, 2H), <math>7,60</math> (quint, 1H), <math>7,69</math> (s. a., 1H), <math>8,75</math> (s, 1H).</p>

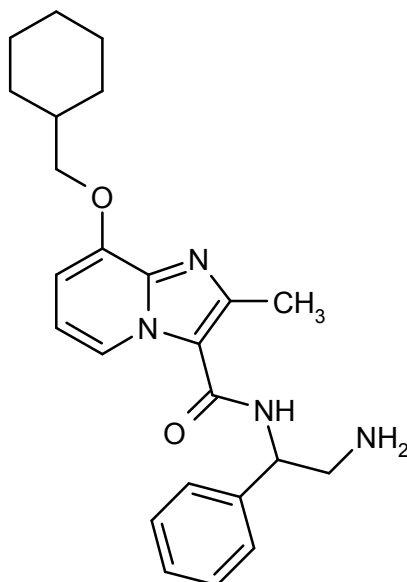
**Ejemplo 43***rac-N*-[2-Amino-1-(4-clorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

- 5 A 107 mg del Ejemplo 83A (0,16 mmol) se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (4,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se disolvió en diclorometano conteniendo un poco de metanol, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se liofilizó. Esto dio 61 mg del compuesto del título (85% d. t).
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,80$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,02-1,14 (m, 2H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,48-1,89 (m, 8H), 2,62 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,93 (d, 2H), 4,91-4,99 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 8,19 (s. a., 1H), 8,46 (d, 1H).

#### Ejemplo 44

5 *rac-N*-(2-Amino-1-feniletíl)-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 Se añadieron a 70 mg del Ejemplo 82A (0,1 mmol) 2 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (4,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se disolvió en una mezcla de diclorometano y un poco de metanol, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se liofilizó. Las fracciones de producto se purificaron por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: tolueno/metanol = 10/1). Esto dio 31 mg del compuesto del título (73% d. t.).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t$  = 0,68 min

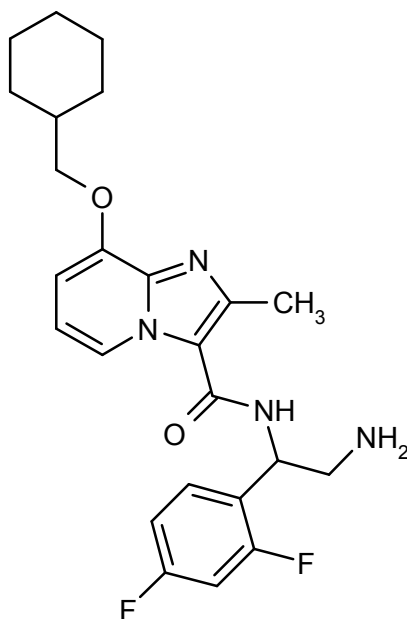
EM (ES pos):  $m/z$  = 407 (M+H) $^+$

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,03-1,14 (m, 2H), 1,16-1,37 (m, 3H), 1,63-2,20 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,93-5,03 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 8,19 (s. a., 1H), 8,48 (d, 1H).

#### Ejemplo 45

*ent-N*-[2-Amino-1-(2,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





A 35 mg del Ejemplo 85A (0,05 mmol) se añadieron 0,27 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (0,53 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 23 mg del compuesto del título (93% d. t.).

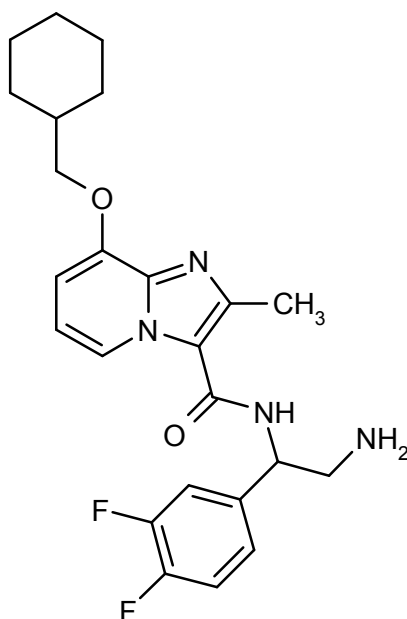
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,73$  min

EM (ES pos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02-1,13$  (m, 2H), 1,14-1,36 (m, 3H), 1,63-1,99 (m, 8H), 2,62 (s, 3H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 5,18-5,23 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,50 (c, 1H), 8,12-8,28 (m, 1H), 8,47 (d, 1H).

#### Ejemplo 46

*rac-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 198 mg del Ejemplo 84A (0,30 mmol) se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (3,0 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó bien con éter dietílico, se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 119 mg del

compuesto del título (89% d. t.).

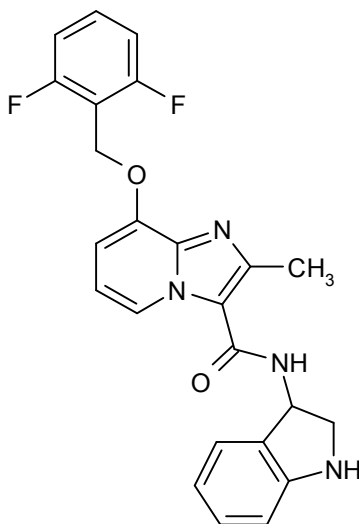
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,04$  min

EM (ES pos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02-1,13$  (m, 2H), 1,14-1,34 (m, 3H), 1,50-1,90 (m, 8H), 2,62 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,92-4,99 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 8,16 (s. a., 1H), 8,48 (d, 1H).

### Ejemplo 47

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-*N*-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



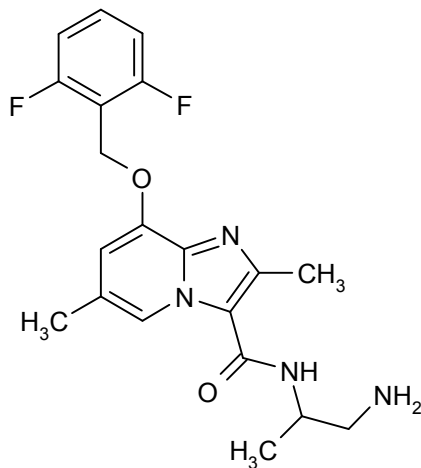
10 299 mg del Ejemplo 28 (69 mmol) se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 40% de acetonitrilo, 60% metanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm]. Las fracciones de producto se disolvieron en acetonitrilo / agua y se liofilizaron. Enantiómero B:

15 Rendimiento: 91 mg (99% ee)

$R_t = 4,87$  min [Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de acetonitrilo, 50% metanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 48

*ent*-*N*-(1-Aminopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



20 48 mg de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil]amino}propil}carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo 121A - enantiómero A, 0,1 mmol) se disolvieron en 2,4 ml de éter dietílico, se añadieron 0,49 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (0,98 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

Se añadieron otros 0,25 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró. Esto dio 36 mg del compuesto del título (92% d. t.).

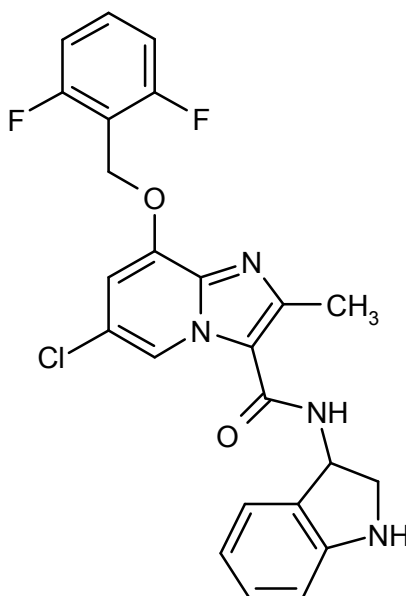
5 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,71$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,28$  (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,94-3,07 (m, 2H), 4,30 (quint, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,05-7,40 (m, 3H), 7,61 (quint, 1H), 8,09 (s. a., 3H), 8,51 (s, 1H).

### Ejemplo 49

10 *rac*-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



141 mg de 3-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil]amino]indolin-1-carboxilato de *rac*-terc-butilo (Ejemplo 104A, 0,25 mmol) se disolvieron en 1,2 ml de éter dietílico, se añadieron 1,24 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (2,48 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 1,24 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (2,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se añadieron en porciones 1,24 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (2,48 mmol) y la mezcla se agitó después durante 4 h a reflujo (¡con éter dietílico y ácido clorhídrico en éter dietílico añadiéndose en porciones!). El precipitado se restiró por filtración y se lavó bien con éter dietílico y luego se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 93 mg del compuesto del título (80% d. t.).

15

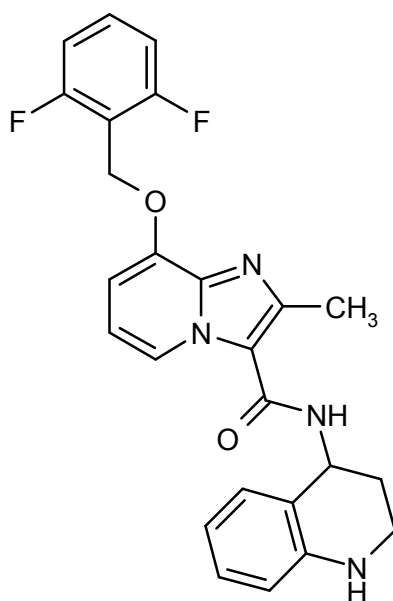
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,02$  min

EM (ES pos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,49$  (s, 3H), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,61 (c, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,56-6,63 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,18-7,28 (m, 4H), 7,60 (quint, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,71 (s, 1H).

### Ejemplo 50

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



229 mg de 4-((8-((2,6-difluorobenzil)oxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de rac-terc-butilo (Ejemplo 105A, 0,41 mmol) se disolvieron en 10 ml de éter dietílico, se añadieron 2,05 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (4,09 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron otra vez 1,02 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió un poco de éter dietílico a la mezcla de reacción y el sólido obtenido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en diclorometano con un poco de metanol y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, se aceptaron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 140 mg del compuesto del título (75% d. t.).

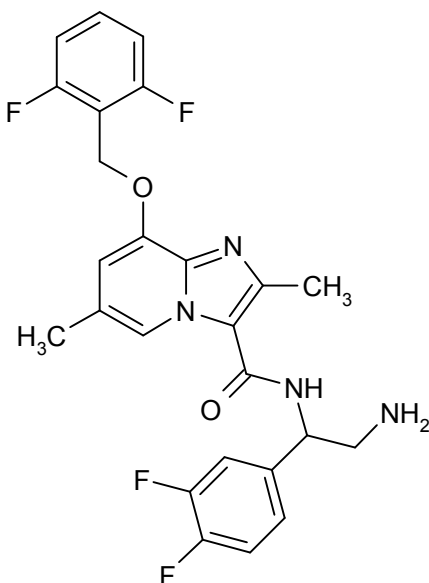
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,83$  min

EM (ES pos):  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,92-2,05$  (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 5,20 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,46-6,54 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

### Ejemplo 51

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobenzil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



120 mg de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato de *ent*-*tert*-butilo (Ejemplo 107A, 0,20 mmol) se disolvieron en 2 ml de éter dietílico, se añadió 1 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió otra vez 1 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en diclorometano con un poco de metanol y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, se aceptaron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 82 mg del compuesto del título (84% d. t.).

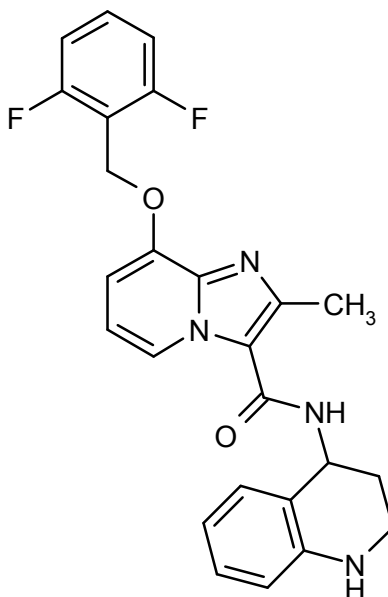
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,81$  min

EM (ES pos):  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,29$  (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 4,93-5,05 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,36-7,49 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,17 (s. a., 1H), 8,38 (s, 1H).

### Ejemplo 52

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



132 mg del Ejemplo 50 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm].

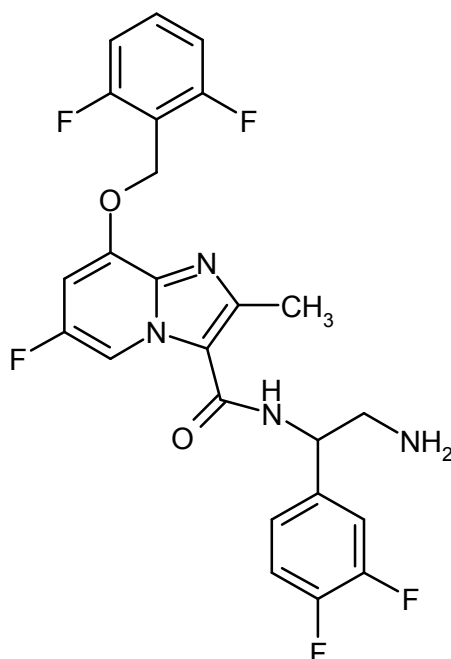
Enantiómero B:

Rendimiento: 64 mg (99% ee)

$R_t = 8,05$  min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 53

*ent*-*N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 148 mg de ent-terc-butyl-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 106A; 0,251 mmol) se añadieron 12,5 ml de una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado de reacción se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, se aceptó en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 63 mg (51% d. t.) del compuesto del título.

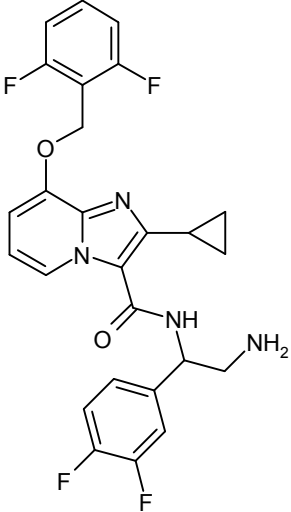
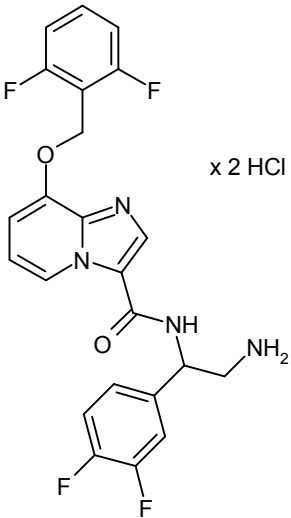
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min

EM (ES pos):  $m/z = 491,1$  (M+H)<sup>+</sup>

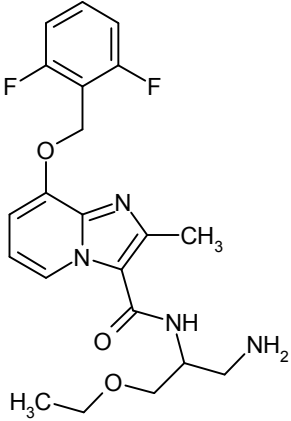
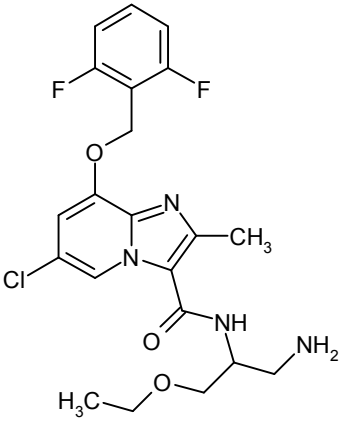
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,61$  (s. a., 2H), 2,58 (s, 3H), 3,38-3,42 (d, 2H), 4,91 (t, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 7,20 – 7,26 (m, 4 H); 7,34 – 7,46 (m, 2 H); 7,59 (quint, 1H), 8,21 (s. a., 1H), 8,61 (d, 1H).

Análogamente al Ejemplo 53 se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5:

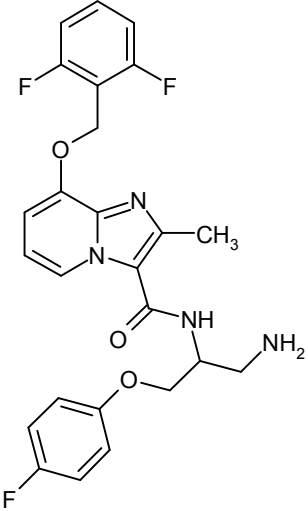
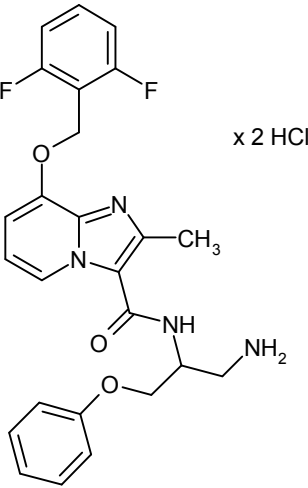
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
54	<p><i>ent-N</i>-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(46% d. t.)</p>	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p> <p><math>\delta</math> = 0,86 – 1,08 (m, 4H), 2,38 – 2,46 (m, 1 H); 3,12 – 3,26 (m, 2 H); 5,28 (m, 1 H); 5,30 (2, 2H), 6,92 (t, 1 H); 7,02 (d, 1 H); 7,23 (t, 2 H); 7,29 – 7,34 (m, 1 H); 7,43 – 7,62 (m, 3 H); 8,53 (s. a., 1 H); 8,56 (d, 1 H).</p>
55	<p>Diclorhidrato de <i>ent-N</i>-[2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>x 2 HCl</p> <p>(95% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t</math> = 0,84 min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z</math> = 459,3 (M+H)<math>^+</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p> <p><math>\delta</math> = 3,29-3,35 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,20 – 7,38 (m, 4 H); 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55 – 7,66 (m, 2H), 8,30 (s. a., 2 H); 8,90 (s. a., 1H), 9,12 (d, 1H), 9,70 (s. a., 1 H).</p>

(continuación)

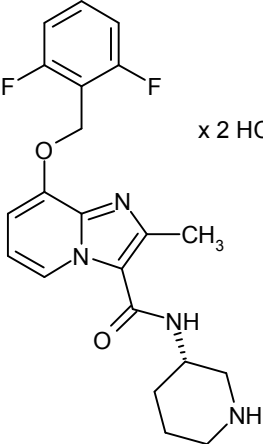
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
56	<p><i>ent-N</i>-(1-Amino-3-etoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)</p>  <p>(40% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,59</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 419,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,10</math> (t, 3 H); 2,55 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 2,95 – 3,12 (m, 2 H); 3,47 – 3,58 (m, 4 H); 4,41 (m, 1 H); 5,32 (s, 2H), 6,95 – 7,10 (m, 2 H); 7,21 (t, 2 H); 7,59 (c, 1 H); 7,80 (s. a. 1 H); 7,91 (s. a., 2 H); 8,60 (d, 1 H).</p>
57	<p><i>ent-N</i>-(1-Amino-3-etoxipropan-2-il)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)</p>  <p>(82% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 453,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,10</math> (t, 3 H); 1,72 (s. a., 2H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por la señal de DMSO), 2,71 (d, 2H), 3,48 – 3,53 (m, 4 H); 4,08 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,14 (s, 1 H); 7,21 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,63 (s. a., 1 H); 8,66 (s, 1 H).</p>



(continuación)

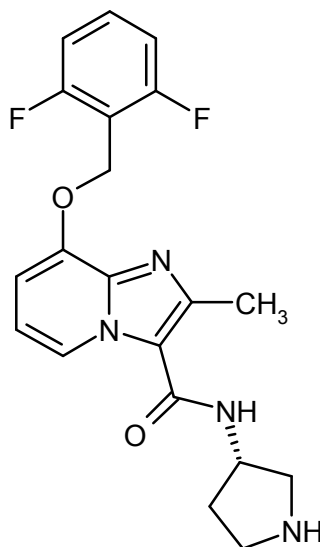
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
58	<p><i>rac-N</i>-[1-Amino-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(68% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 485,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,55</math> (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 2,85 – 2,90 (d, 2 H), 4,05 – 4,15 (m, 2 H), 4,31 (m, 1 H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1 H), 6,95 – 7,00 (m, 3 H), 7,10 (t, 2 H), 7,21 (t, 2 H); 7,59 (c, 1 H), 7,80 (s. a. 1 H), 8,60 (d, 1 H).</p>
59	<p>Diclorhidrato de <i>rac-N</i>-(1-amino-3-fenoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(100% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 467,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,60</math> (s, 3H), 3,10 – 3,30 (m, 2 H), 4,20 (d, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,40 (s, 2H), 6,95 – 7,00 (m, 3 H), 7,20 (t, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,28 (t, 2 H), 7,42 (s. a. 1 H), 7,59 (c, 1 H), 8,10 (s. a., 3 H), 8,58 (s. a., 1 H), 8,70 (d, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
60	<p data-bbox="363 398 903 477">Diclorhidrato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-piperidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="571 987 683 1014">(99% d. t.)</p>	<p data-bbox="922 398 1350 423">CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,53</math> min</p> <p data-bbox="922 448 1283 472">EM (ES pos): <math>m/z = 401,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="922 497 1283 521">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="922 546 1390 734"><math>\delta = 1,63 - 1,80</math> (m, 2 H); <math>1,90 - 2,00</math> (m, 2 H); <math>2,61</math> (s, 3H); <math>2,85 - 2,98</math> (m, 2 H); <math>3,20 - 3,25</math> (m, 2 H); <math>4,20 - 4,30</math> (m, 1 H); <math>5,40</math> (s, 2 H); <math>7,23</math> (t, 2H); <math>7,30</math> (s. a., 1 H); <math>7,56</math> (s. a., 1 H); <math>7,60</math> (quint, 1H); <math>8,65</math> (d, 1 H); <math>8,72</math> (s. a., 1 H); <math>9,02</math> (s. a., 1 H); <math>9,30</math> (s. a., 1 H).</p>

**Ejemplo 61**

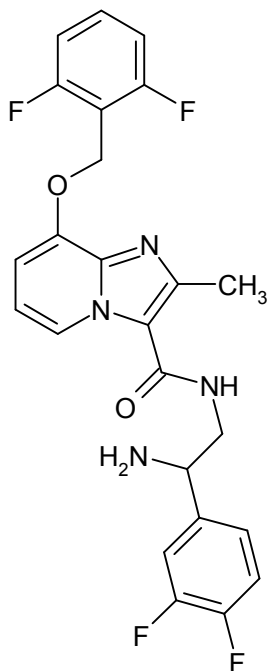
8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 130 mg de (3S)-3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 115A; 0,250 mmol) se cargaron inicialmente en 60 ml de etanol, se añadieron 17,5 mg de hidróxido de paladio (II) al 20% (0,025 mmol, 0,1 equivalentes) y la mezcla se hidrogenó a presión normal de hidrógeno durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Esto dio 42 mg (44% d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,50$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 387,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,60 - 1,70$  (m, 1 H);  $1,95 - 2,05$  (m, 1 H);  $2,55$  (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO);  $2,61 - 2,80$  (m, 2 H);  $2,88 - 3,03$  (m, 2 H);  $4,28 - 4,37$  (m, 1 H);  $5,30$  (s, 2 H);  $6,90$  (t, 1 H);  $6,99$  (d, 1 H);  $7,21$  (t, 2 H);  $7,60$  (c 1 H);  $7,81$  (d, 1 H);  $8,51$  (d, 1 H).

**Ejemplo 62**

*ent-N*-[2-Amino-2-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



160 mg de *ent*-bencil-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-1-(3,4-difluorofenil)etil}carbamato (intermedio 117A; 0,264 mmol) se cargaron inicialmente en 150 ml de etanol, se añadieron 100 mg de paladio sobre carbono activo al 10% y se hidrogenaron a presión normal de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Esto dio 123 mg (99% d. t.) del compuesto del título.

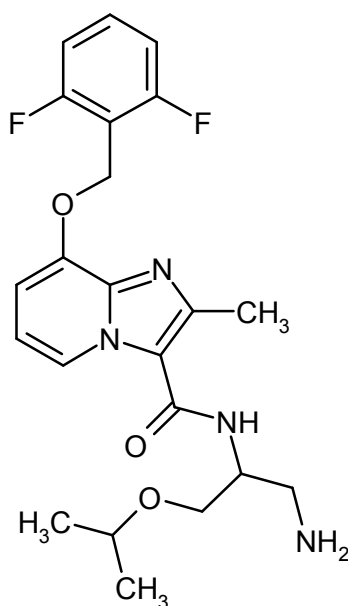
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

EM (ES pos):  $m/z = 373,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,33$  (s, 3 H); 3,40 – 3,51 (m, 2 H); 4,08 (t, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 6,88 (t, 1 H); 7,00 (d, 1 H); 7,19 – 7,24 (m, 3 H); 7,32 (c, 1 H); 7,48 (dd, 1 H); 7,56 (c, 1 H); 7,80 (t, 1 H); 8,51 (d, 1 H).

**Ejemplo 63**

*rac-N*-(1-Amino-3-isopropoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



305 mg de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-isopropoxipropil}carbamato de rac-bencilo (intermedio 116A; 0,54 mmol) se cargaron inicialmente en 46 ml de etanol, se añadieron 44 mg de paladio sobre carbono activo al 10% y la mezcla se hidrogenó a presión normal de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleodur 100-5 C18 HTEC, 50x21 mm; fase móvil: gradiente con solución amoniacal acuosa al 0,1% y metanol). Esto dio 127 mg del compuesto del título (54% d. t.).

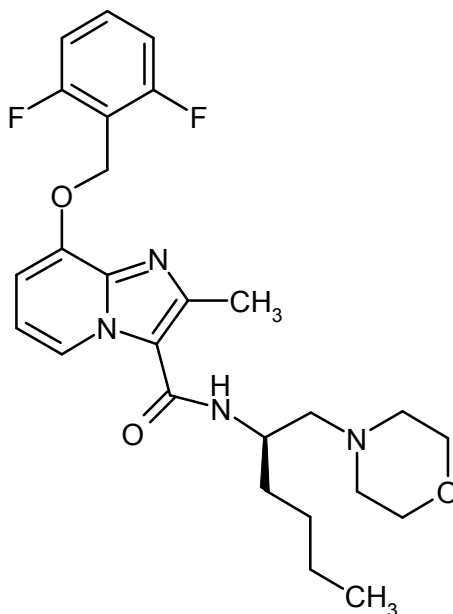
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,59$  min

EM (ES pos):  $m/z = 433,2$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,10$  (d, 6 H), 1,74 (s. a., 2 H), 2,54 (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO), 2,72 (d, 2 H), 3,49 (d, 2 H), 3,58 (c, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 (s. a., 1 H), 7,59 (c, 1 H), 8,60 (d, 1 H).

#### Ejemplo 64

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-(morfolin-4-il)hexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 59 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-oxohexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,12 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 0,6 ml de diclorometano, se añadieron 13,3  $\mu$ l de morfolina (0,132 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadieron 35,7 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,168 mmol, 1,4 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución de hidróxido sódico acuosa 1 N y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 22,4 mg (36% d. t.) del compuesto deseado como un sólido vítreo.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,81$

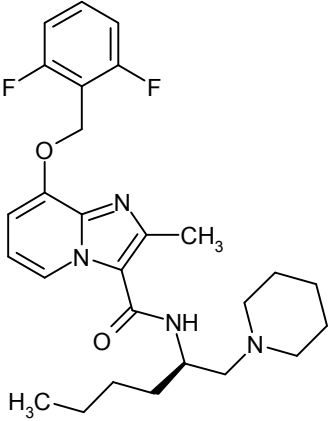
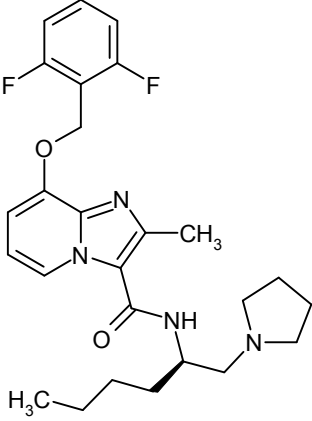
25 EM (ES pos):  $m/z = 487,4$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,20 – 1,62 (m, 6H), 2,30 – 2,40 (m, 2 H), 2,54 (s + m, 3 + 4H, cubierto por señal de DMSO), 3,50 – 3,60 (m, 4 H), 4,13 – 4,24 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (c, 1H), 7,63 (d, 1 H), 8,50 (d, 1H).

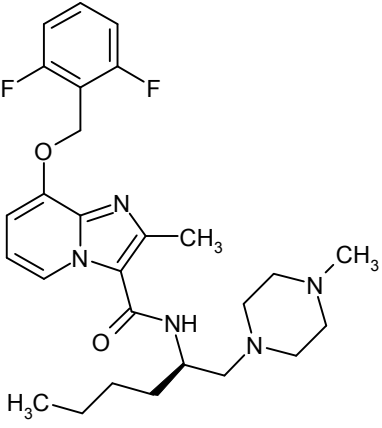
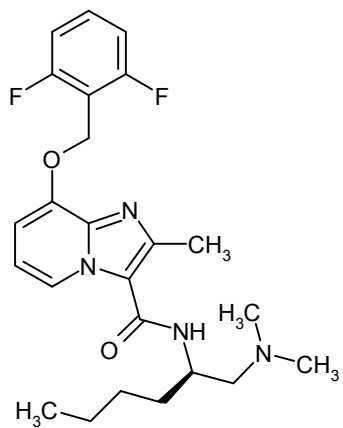
Análogamente al Ejemplo 64 se prepararon los ejemplos mostrados en la Tabla 6.

30

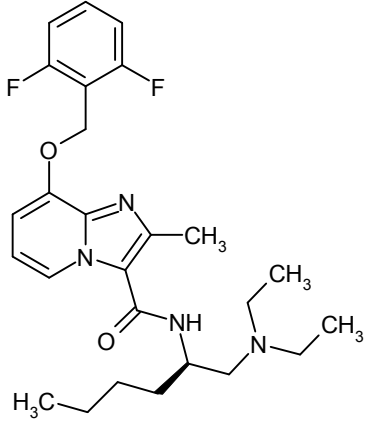
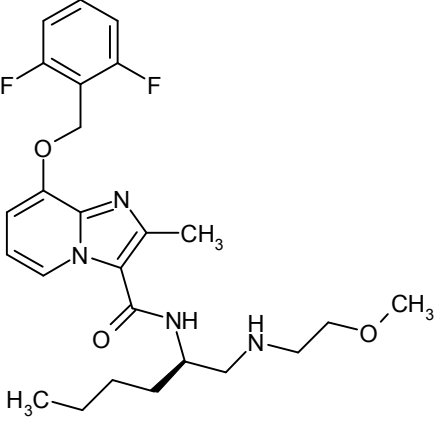
Tabla 6:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
65	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,53</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 401,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,20 – 1,62 (m, 12 H), 2,20 – 2,54 (m, 6 H), 2,54 (s, 3 H, cubierto por señal de DMSO), 4,11 – 4,24 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,57 (c, 1H), 7,61 (d, 1 H), 8,51 (d, 1H).</p>
66	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(31 % d. t.)</p> <p>adición del agente de reducción ya después de 10 min.</p>	<p>CL-EM (procedimiento 5): <math>R_t = 1,52</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 471,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,20 – 1,72 (m, 10 H), 2,40 – 2,60 (m, 9 H: parcialmente cubierto por señal de DMSO), 4,06 – 4,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,58 (c, 1H);, 7,63 (d, 1 H), 8,50 (d, 1H).</p>

(continuación)

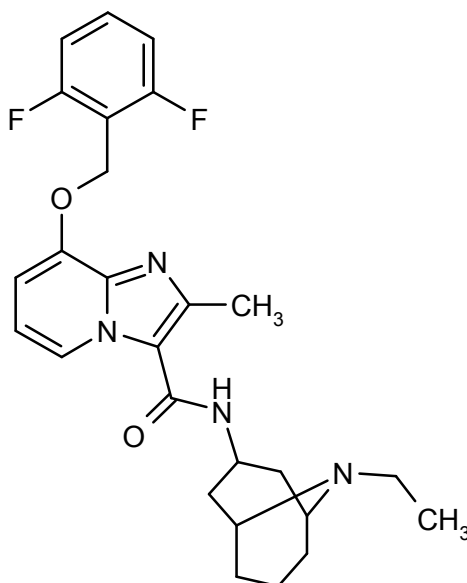
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
67	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-2-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(24 % d. t.)</p> <p>uso de diclorometano como disolvente en lugar de dimetilformamida</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,78</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 500,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,90</math> (t, 3H), 1,35 – 1,62 (m, 6 H), 2,10 (s, 3 H), 2,20 – 2,55 (m, 10 H: parcialmente cubierto por señal de DMSO), 2,56 (s, 3 H), 4,10 – 4,21 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,58 (c, 1H), 7,63 (d, 1 H), 8,50 (d, 1H).</p>
68	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-(dimetilamino)hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(30 % d. t.)</p> <p>uso de 1,2-dicloroetano como disolvente en lugar de dimetilformamida</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,79</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 445,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,25 – 1,65 (m, 6 H), 2,18 (s, 6 H), 2,20 (dd, 1 H), 2,40 (dd, 1 H), 2,56 (s, 3 H, cubierto por señal de DMSO), 4,05 – 4,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,58 (c, 2H), 8,50 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
69	<p><i>ent-N-[(2R)-1-(Dietilamino)hexan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</i></p>  <p>(19 % d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,85</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 473,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 0,95 (t, 6 H), 1,35 – 1,70 (m, 6 H), 2,40 (dd, 1 H), 2,49 – 2,53 (m, 5 H, superpuesto por la señal de DMSO), 2,56 (s, 3 H), 4,02 – 4,12 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,55 – 7,62 (m, 2H), 8,52 (d, 1H).</p>
70	<p><i>ent-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-[(2-metoxietil)amino]hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</i></p>  <p>(35 % d. t.)</p> <p>uso de diclorometano como disolvente en lugar de dimetilformamida</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,81</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 475,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,87</math> (t, 3H), 1,25 – 1,68 (m, 6 H), 2,56 (s, 3 H, superpuesto por la señal de DMSO), 2,60 – 2,78 (m, 4 H), 3,33 (t, 2 H), 4,02 – 4,12 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,55 – 7,62 (m, 2H), 8,51 (d, 1H).</p>

**Ejemplo 71**

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(9-etil-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 60 mg de N-(9-azabicyclo[3,3,1]non-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 27, 0,14 mmol) se cargaron inicialmente en 1,4 ml de THF abs., se añadieron 4,2 mg de hidruro de sodio (pureza del 95%, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota 0,011 ml de yodoetano (0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se secó. El

10 producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se aceptó en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 35 mg del compuesto del título (55% d. t.).

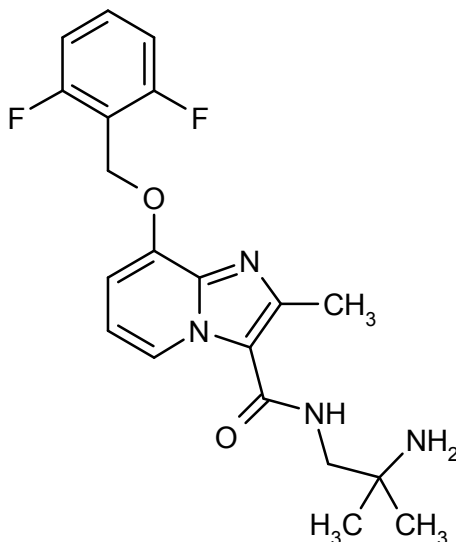
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

EM (ES pos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,97$  (t, 3H), 1,50 (d, 2H), 1,60-1,97 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 2,69 (c, 2H), 2,96 (s, 2H), 4,63-4,79 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

**Ejemplo 72**

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





100 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,31 mmol), 151 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 0,47 mmol) y 127 mg de 4-metilmorfolina (1,26 mmol) se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF. Luego se añadieron 55 mg de 2-metilpropan-1,2-diamina (0,63 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto en bruto se aceptó en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 80 mg del compuesto del título (66% d. t.).

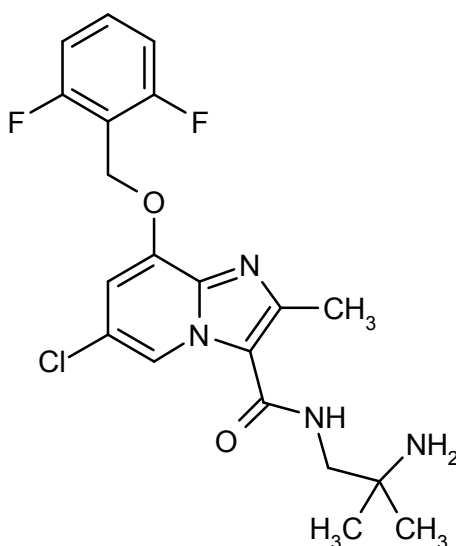
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,55$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,08$  (s, 6H), 2,00 (s. a., 2H), 2,52 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,74 (s. a., 1H), 8,64 (d, 1H).

### Ejemplo 73

15 *N*-(2-Amino-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



70 mg de Ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,20 mmol), 96 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 0,30 mmol) de y 80 mg de 4-metilmorfolina (0,79 mmol) se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF. Luego se añadieron 35 mg de 2-metilpropan-1,2-diamina (0,40 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto se aceptó en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 38 mg del compuesto del título (45% d. t.).

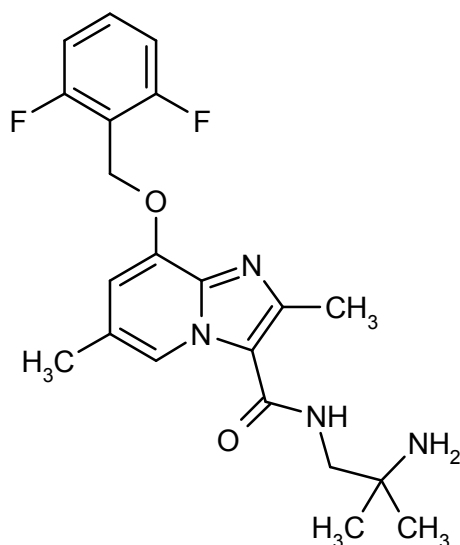
25 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,88$  min

EM (ES pos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 2,04 (s. a., 2H), 2,50 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,61 (quint, 1H), 7,80 (s. a., 1H), 8,75 (d, 1H).

### Ejemplo 74

30 *N*-(2-Amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



100 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,30 mmol), 145 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 0,45 mmol) y 122 mg de 4-metilmorfolina (1,20 mmol) se cargaron inicialmente en 1,9 ml de DMF. Luego se añadieron 53 mg de 2-metilpropan-1,2-diamina (0,60 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato 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 se liofilizaron. Esto dio 94 mg del compuesto del título (78% d. t.).

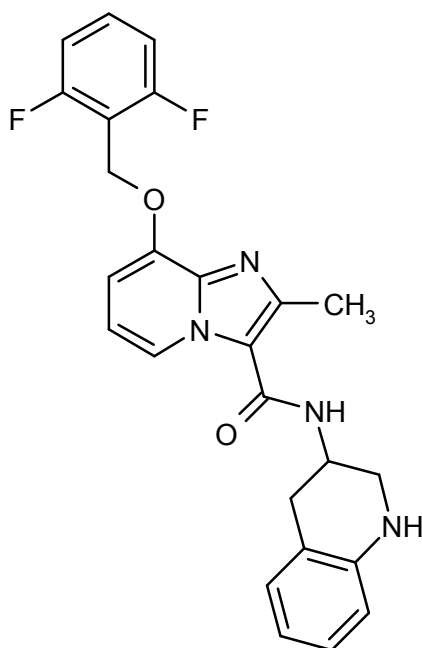
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

EM (ES pos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 1,53 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

### Ejemplo 75

15 *rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



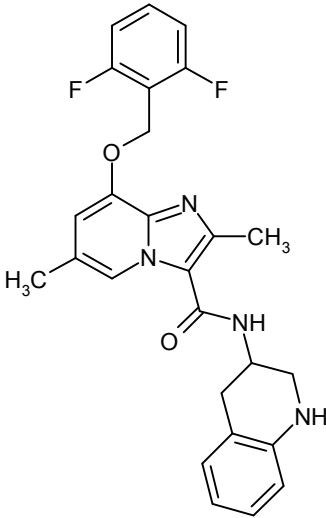
70 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,22 mmol), 54 mg de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 0,26 mmol) y 133 mg de 4-metilmorfolina (1,32 mmol) se cargaron inicialmente en 1,5 ml de diclorometano. Después de 10 min a temperatura ambiente, se

añadieron 53 mg 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-amina (0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que se añadieran aproximadamente 5 ml de agua, la solución de reacción se agitó durante otros 30 min y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a alto vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano/metanol 20:1). Esto dio 52

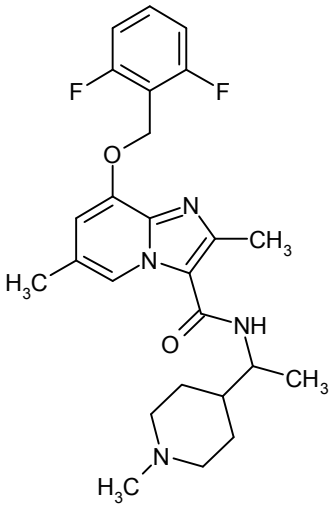
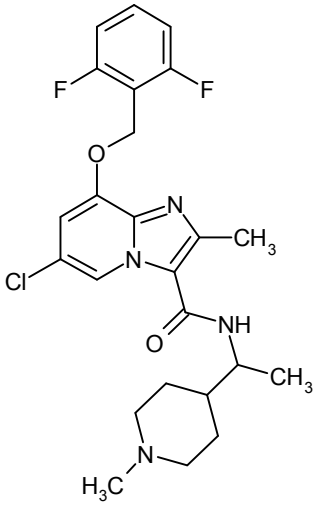
5 mg del compuesto del título (52% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,88$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,39$  (s, 3H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Análogamente al Ejemplo 75 se añadieron los ejemplos mostrados en la Tabla 7, haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con las aminas comercialmente disponibles adecuadas en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento de trabajo representativo 2.

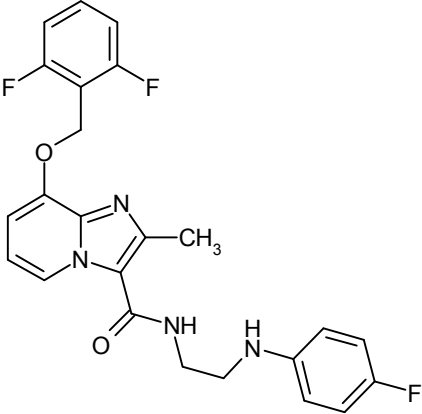
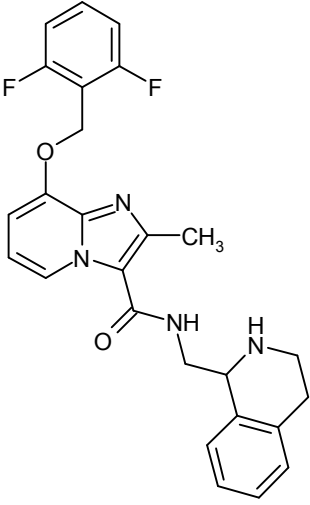
Tabla 7:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
76	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxil]-2,6-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(80% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,90</math> min            EM (ES pos): <math>m/z = 463</math> (M+H)<sup>+</sup>            RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  <math>\delta = 2,32</math> (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,86-6,92 (m, 3H), 7,23 (t, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
77	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[1-(1-metilpiperidin-4-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(80% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 5): <math>R_t = 1,28</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 457</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,14</math> (d, 3H), 1,21-1,48 (m, 3H), 1,73 (t, 2H), 2,00 (s. a., 2H), 2,27 (s. a., 3H), 2,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,85-2,98 (m, 2H), 3,91 (sexteto, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).</p>
78	<p><i>rac</i>-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[1-(1-metilpiperidin-4-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(98% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 477</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,14</math> (d, 3H), 1,16-1,44 (m, 3H), 1,60-1,86 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,79 (d, 2H), 3,91 (sexteto, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).</p>

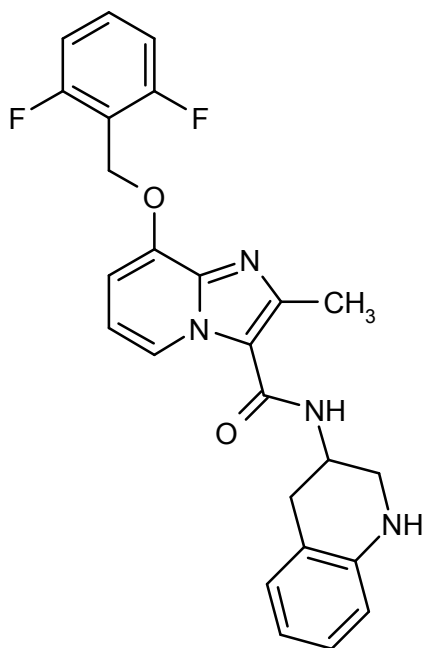
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
79	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-{2-[(4-fluorofenil)-amino]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(53% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,88</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,50</math> (s, 3H), 3,20 (c, 2H), 3,47 (c, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,69 (t, 1H), 6,60 (dd, 2H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,68 (d, 1H).</p>
80	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>a)</sup></p>  <p>(28% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,70</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 463</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,43</math> (s, 3H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,555-3,70 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,59 (quint, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,70 (d, 1H).</p>

<sup>a)</sup> Se produjo una segunda separación por cromatografía: [columna: Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de agua, 35% de metanol + 5% de solución acuosa al 1% de TFA., caudal: 25 ml/min; 25 °C, detección: 210 nm].

**Ejemplo 81**

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



38 mg del Ejemplo 75 se separaron por separación preparativa en un fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

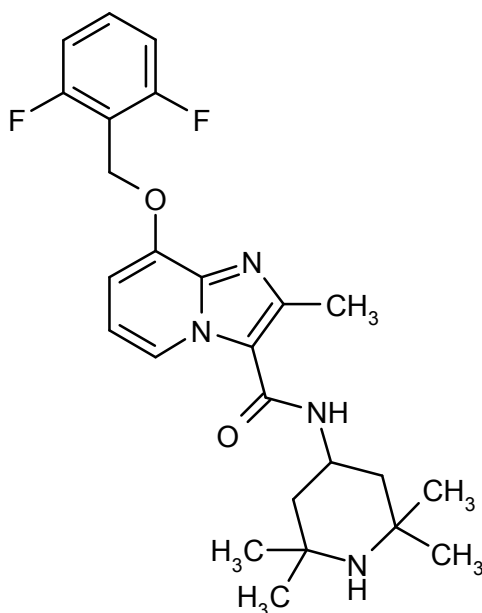
5 Enantiómero A:

Rendimiento: 18 mg (99% ee)

$R_t$  = 5,75 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 82

10 8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 18,8 mg (0,12 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina se cargaron inicialmente y se añadieron 32 mg (0,10 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico en 0,4 ml de DMF y 42 mg (0,13 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) en 0,2 ml de DMF. Luego se añadieron 20 mg (0,20 mmol) de 4-metilmorfolina y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se

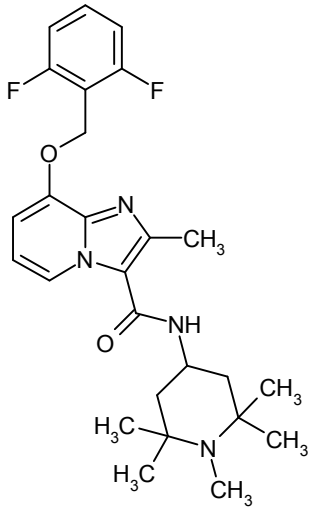
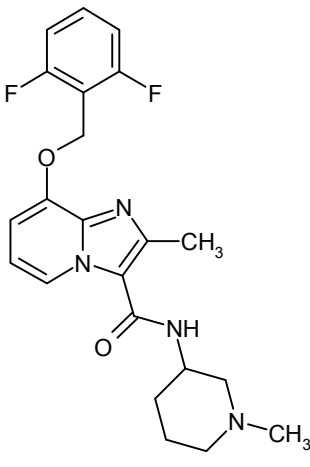
filtró y el filtrado se purificó por CL-EM preparativa (procedimiento 12). Las fracciones con contenido de producto se concentraron al vacío. Esto dio 27 mg (59% d. t.) del producto objetivo.

CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,69$  min;

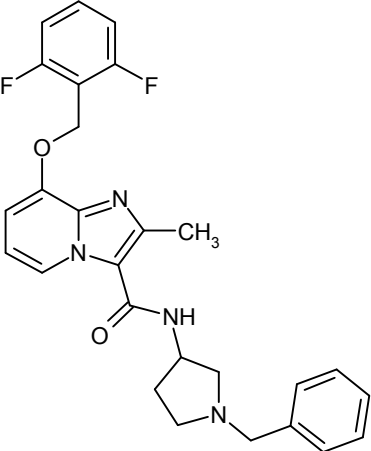
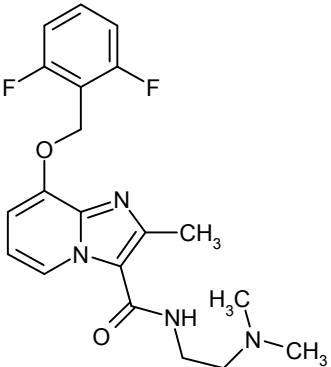
EM (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>

5 Análogamente al Ejemplo 82 se prepararon los compuestos enumerados en la Tabla 8.

Tabla 8:

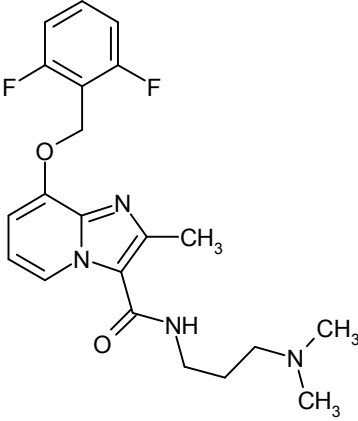
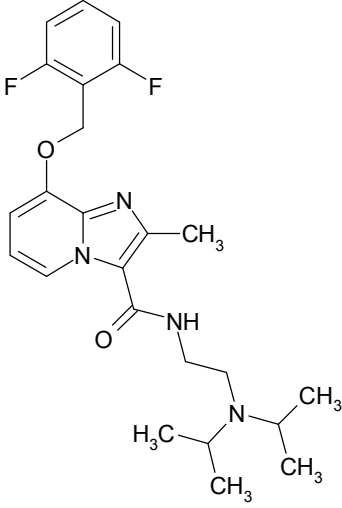
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
83	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(45% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,69</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 471</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
84	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(1-metilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(48% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,64</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 415</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

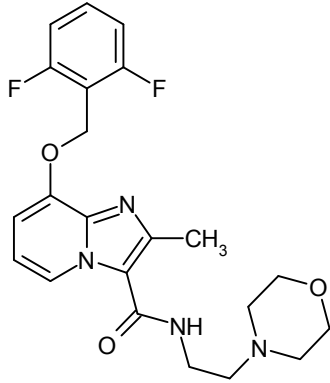
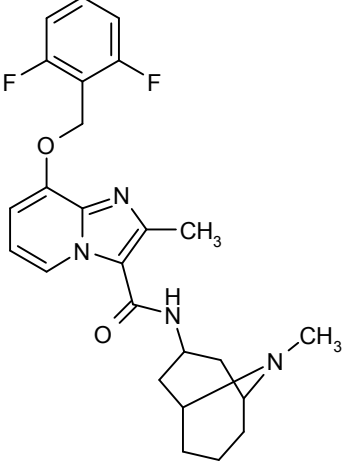
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
85	<p><i>rac-N</i>-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)-oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(55% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,75</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 477</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
86	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[2-(dimetilamino)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(14% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,63</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 389</math> (M+H)<sup>+</sup></p>



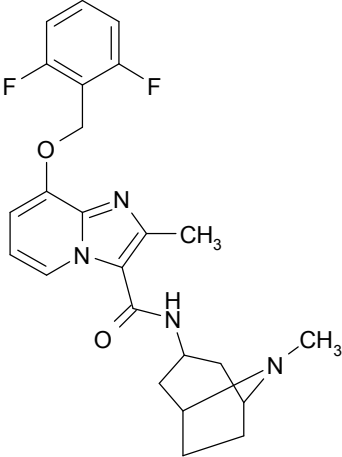
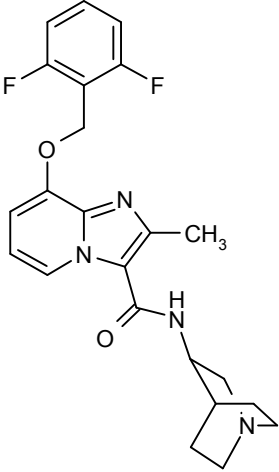
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
87	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[3-(dimetilamino)propil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(6% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,63</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 403</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
88	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-(diisopropilamino)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(10% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,75</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 445</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

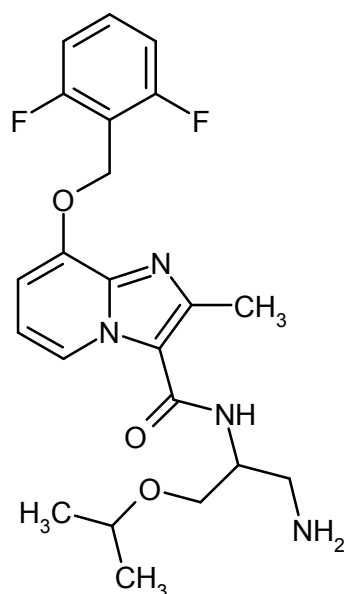
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
89	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[2-(morfolin-4-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,65</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 431</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
90	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(22% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,66</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
91	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(66% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,65</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 441</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
92	<p><i>N</i>-(1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(40% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,65</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 427</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 93**

*ent-N*-(1-Amino-3-isopropoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



114 mg del Ejemplo 63 se disolvieron en 2,5 ml de etanol y se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

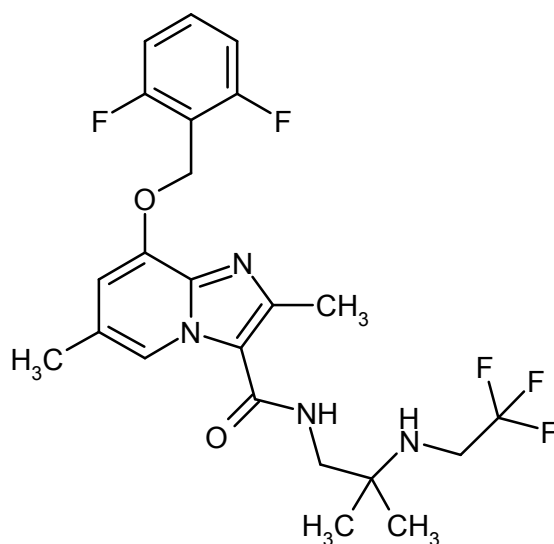
5 Rendimiento del enantiómero A: 44 mg (100% ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 4,33 min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,10 (d, 6 H), 1,68 (s. a., 2 H), 2,54 (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO), 2,72 (d, 2 H), 3,49 (d, 2 H), 3,58 (c, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 (s. a., 1 H), 7,58 (c, 1 H), 8,60 (d, 1 H).

### Ejemplo 94

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-{2-metil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



15 100 mg (0,25 mmol) de *N*-(2-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 74) se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, se añadieron 0,041 ml (0,25 mmol) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato, 69 mg (0,50 mmol) de carbonato de potasio y 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro de potasio y luego la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 0,082 ml (0,50 mmol) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se agitó una vez más durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 0,123 ml (0,75 mmol) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se agitó una vez más durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadió 1 ml de agua, la mezcla se filtró por un cartucho Extrelut, se eluyó con diclorometano y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,5% de

20

hidróxido de amonio). Las fracciones de producto se combinaron, se evaporaron y se secaron a alto vacío.

Rendimiento: 48 mg (38% d. t.)

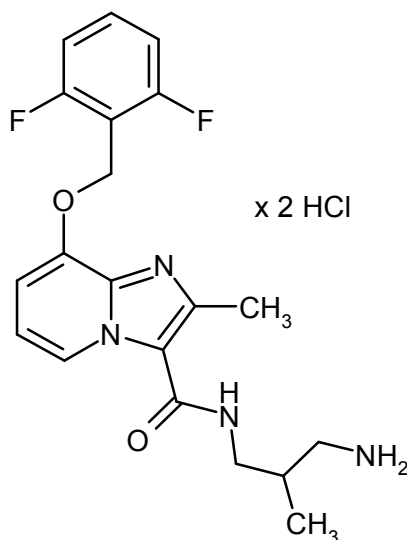
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,96$  min

EM (ES pos):  $m/z = 485,4$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (t, 1H), 2,54 (s, 3H; cubierto por señal de DMSO), 3,18-3,30 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,54-7,64 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

### Ejemplo 95

Diclorhidrato de *ent-N*-(3-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10

68 mg de {3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpropil}carbamato de ent-terc-butilo (Ejemplo 213A, 0,14 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1,4 mmol, 10 equivalentes) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y se secó a presión reducida. Esto dio 48 mg (75% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

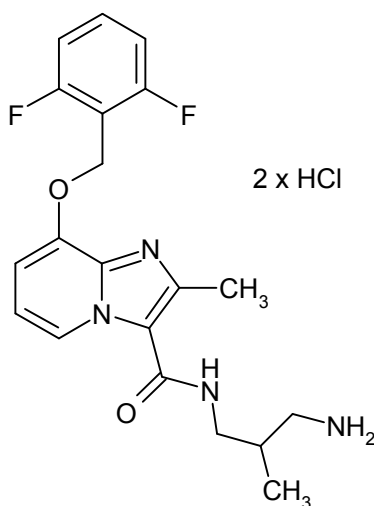
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min

EM (ES pos):  $m/z = 389,2$  (M-2HCl+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (d, 3 H), 2,05 - 2,17 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,65 - 2,75 (m, 1 H), 2,83 - 2,93 (m, 1 H), 3,32 (t, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 7,21 - 7,37 (m, 3 H), 7,47 (s. a., 1 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,98 (s. a., 3 H), 8,56 (s. a., 1 H), 8,68 (d, 1 H).

### 20 Ejemplo 96

Diclorhidrato de *ent-N*-(3-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



79 mg de {3-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpropil}carbamato de ent-terc-butilo (Ejemplo 214A, 0,16 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1,6 mmol, 10 equivalentes) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y se secó a presión reducida. Esto dio 66 mg (88,5% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

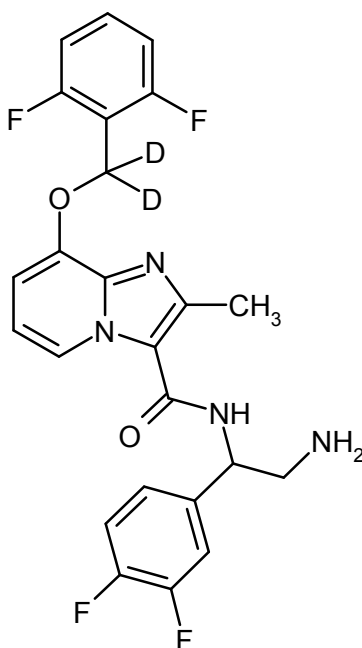
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,55$  min

EM (ES pos):  $m/z = 389,2$  (M-2HCl+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (d, 3 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,66 - 2,75 (m, 1 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 3,31 (t, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 7,26 (t, 2 H), 7,36 (s. a., 1 H), 7,48 - 7,67 (m, 2 H), 8,03 (s. a., 2 H), 8,62 (s. a., 1 H), 8,71 (d, 1 H).

## 10 Ejemplo 97

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[[[(2,6-difluorofenil)(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A temperatura ambiente, 250 mg de [2-(3,4-difluorofenil)-2-[[8-[[[(2,6-difluorofenil)(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]etil]carbamato de *ent*-terc-butilo (Ejemplo 170A, 0,44 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 4,4 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (17,4 mmol, 40 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y se añadieron al residuo agua y solución amoniacal acuosa saturada y la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto así obtenido se aplicó en Extrelut® y se purificó en un cartucho de gel de sílice (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 10 g, fase móvil: diclorometano/metanol: desde 95:5 a 0:100). Esto dio 198 mg (95% d. t.; pureza del 99%) del compuesto del título.

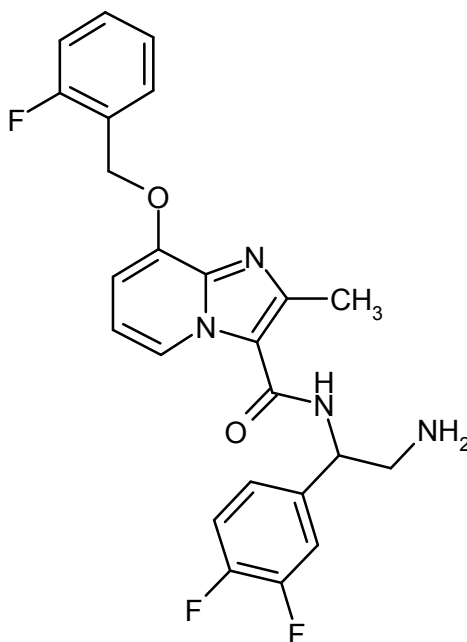
15 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,71$  min

EM (ES pos):  $m/z = 475,1$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,70$  (s. a., 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,86 - 2,94 (m, 2 H), 4,92 - 5,01 (m, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,36 - 7,50 (m, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 8,18 (s. a., 1 H), 8,53 (d, 1 H).

## 25 Ejemplo 98

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 191 mg de {2-(3,4-difluorofenil)-2-[(8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato de ent-terc-butilo (Ejemplo 197A, 0,3 mmol, 1 equivalente) se añadieron a temperatura ambiente 0,8 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (3,1 mmol, 10 equivalentes). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se aceptó en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Esto dio 101 mg (69% d. t.; pureza del 97%) del compuesto del título.

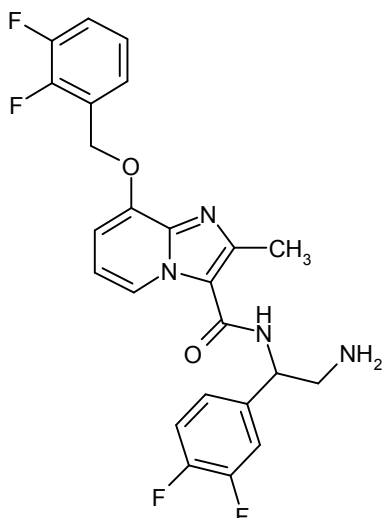
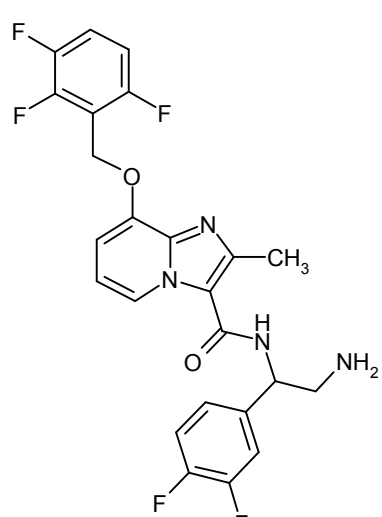
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,69$  min

EM (ES pos):  $m/z = 455,1$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,70$  (s. a., 2 H); 2,61 (s, 3 H), 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 4,96 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 3 H), 7,35 - 7,53 (m, 3 H), 7,62 (t, 1 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,51 (d, 1 H).

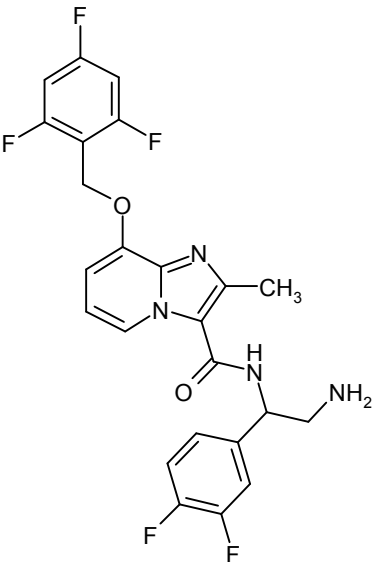
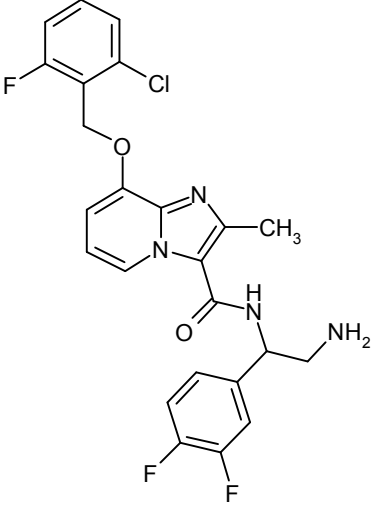
Análogamente al Ejemplo 98 se prepararon los compuestos enumerados en la Tabla 9 a partir de las aminas Boc-protégidas adecuadas.

Tabla 9:

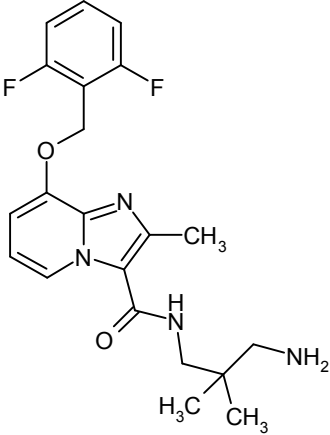
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
99	<p><i>ent-N</i>-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(66% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 473,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,70</math> (s. a., 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,85 - 2,93 (m, 2 H), 4,99 (t, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,89 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 - 7,56 (m, 4 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,52 (d, 1 H).</p>
100	<p><i>ent-N</i>-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-2-metil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(33% d. t.; pureza del 96%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 491,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,70</math> (s. a., 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,85 - 2,92 (m, 2 H), 4,95 (t, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,54 (d, 1 H).</p>

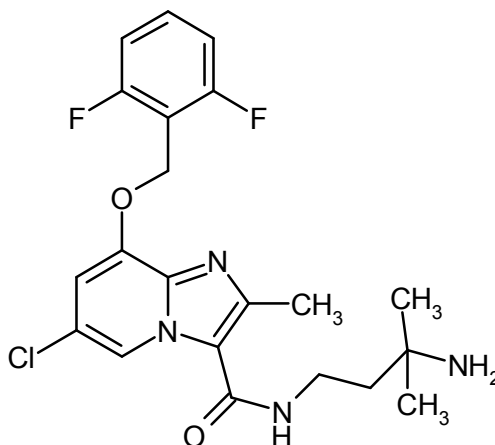


(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
101	<p><i>ent-N</i>-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-2-metil-8-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58% d. t.; pureza del 96%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,74</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 491,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,70</math> (s. a., 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,88 (d, 2 H), 4,95 (t, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,50 (m, 4 H), 8,19 (s. a., 1 H), 8,54 (d, 1 H).</p>
102	<p><i>ent-N</i>-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(61% d. t.; pureza del 95%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 489,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,70</math> (s. a., 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 4,96 (t, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 4 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 8,18 (s. a., 1 H), 8,54 (d, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
103	<p data-bbox="379 398 866 477"><i>N</i>-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida<sup>1)</sup></p>  <p data-bbox="480 972 770 999">(39% d. t.; pureza del 95%)</p>	<p data-bbox="898 398 1326 425">CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,60</math> min</p> <p data-bbox="898 448 1257 474">EM (ES pos): <math>m/z = 403,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p data-bbox="898 497 1262 524">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p data-bbox="898 546 1361 656"><math>\delta = 0,87</math> (s, 6 H), 1,08 (s. a., 2 H), 2,41 (s, 2 H), 3,21 (d, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,21 (t, 1 H), 8,62 (d, 1 H).</p>
<p data-bbox="199 1025 1246 1052"><sup>1)</sup> reacción sin adición de disolvente, con 20 equivalentes de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano.</p>		

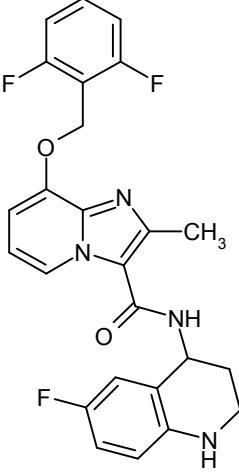
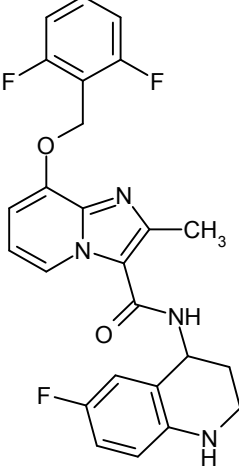
**Ejemplo 104***N*-(3-Amino-3-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

- 5 118 mg de {4-[[[6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato trifluoroacetato de terc-butilo (Ejemplo 179A, 0,22 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 4 ml de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico (8 mmol, 36 equivalentes) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó bien con éter dietílico y luego se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con dicloroetano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 65,5 mg (68% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,75$  min
- EM (ES pos):  $m/z = 437,3$  (M+H)<sup>+</sup>
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,09$  (s, 6 H), 1,59 (t, 2 H), 2,10 (s. a., 2 H), 3,40 (t, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 7,26 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 8,42 (s. a., 1 H), 8,84 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].

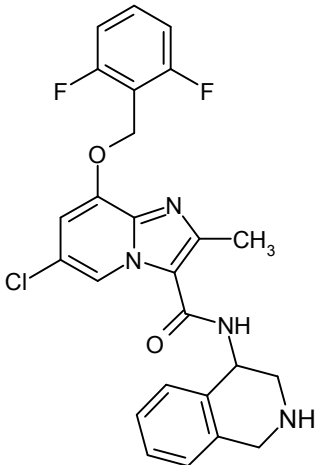
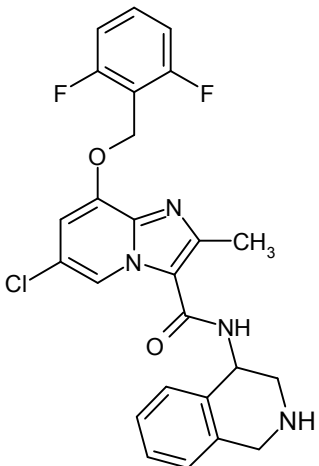
Análogamente al Ejemplo 104 se prepararon los compuestos enumerados en la Tabla 10 a partir de las aminas Boc-protégidas adecuadas. Se usaron 10 - 40 equivalentes de ácido clorhídrico 2 N. Para la elaboración de la reacción, se disolvió un sólido producido en acetato de etilo o diclorometano/metanol y se procesó adicionalmente de una forma análoga.

5

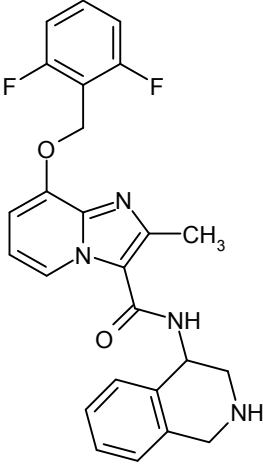
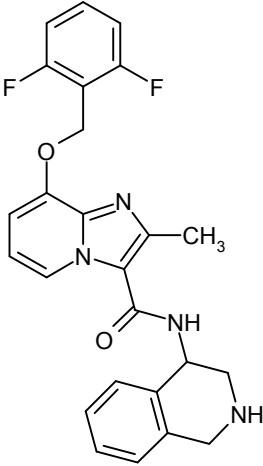
Tabla 10:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
105	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) <sup>1)</sup></p>  <p>(98% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,86</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 467,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,94 - 2,03</math> (m, 2 H), <math>3,20 - 3,27</math> (m, 2 H), <math>5,14 - 5,23</math> (m, 1 H), <math>5,31</math> (s, 2 H), <math>5,82</math> (s, 1 H), <math>6,48 - 6,54</math> (m, 1 H), <math>6,81</math> (dt, 1 H), <math>6,88 - 6,94</math> (m, 1 H), <math>6,96</math> (d, 1 H), <math>7,02</math> (d, 1 H), <math>7,23</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,64</math> (m, 1 H), <math>8,31</math> (d, 1 H), <math>8,58</math> (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>
106	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) <sup>1)</sup></p>  <p>(99% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,86</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 467,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,93 - 2,05</math> (m, 2 H), <math>3,19 - 3,27</math> (m, 2 H), <math>5,14 - 5,23</math> (m, 1 H), <math>5,31</math> (s, 2 H), <math>5,83</math> (s, 1 H), <math>6,48 - 6,54</math> (m, 1 H), <math>6,81</math> (dt, 1 H), <math>6,88 - 6,94</math> (m, 1 H), <math>6,96</math> (d, 1 H), <math>7,02</math> (d, 1 H), <math>7,24</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,65</math> (m, 1 H), <math>8,30</math> (d, 1 H), <math>8,58</math> (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>

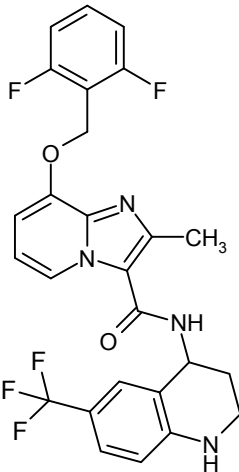
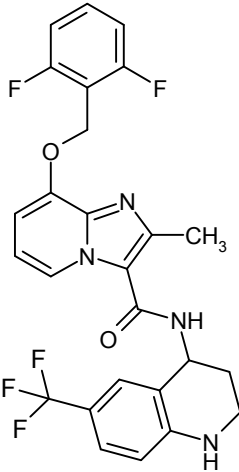
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
107	<p><i>ent</i>-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) <sup>1)</sup></p>  <p>(92% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,81</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 483,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,46</math> (s, 3 H), 2,97 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,80 - 3,96 (m, 2 H), 5,13 - 5,21 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,17 - 7,29 (m, 5 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,74 (d, 1 H).</p>
108	<p><i>ent</i>-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) <sup>1)</sup></p>  <p>(95% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,81</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 483,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,46</math> (s, 3 H), 2,97 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,80 - 3,96 (m, 2 H), 5,13 - 5,22 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 5 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,74 (d, 1 H).</p>

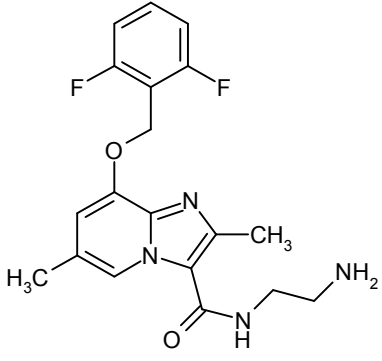
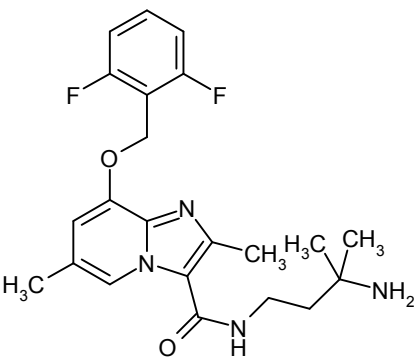
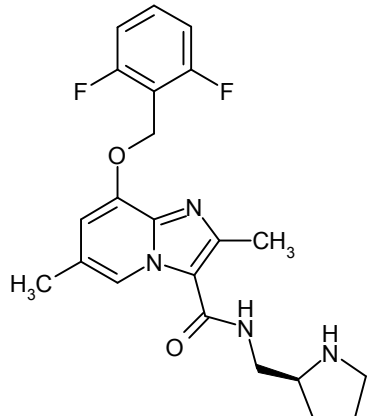
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
109	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)<sup>2)</sup></p>  <p>(49% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,65</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 449,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,47</math> (s, 3 H), 2,97 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 2 H), 5,14 - 5,22 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,96 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 4 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señal señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
110	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)<sup>2)</sup></p>  <p>(53% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,69</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 449,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,47</math> (s, 3 H), 2,97 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 2 H), 5,15 - 5,22 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,96 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 4 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>

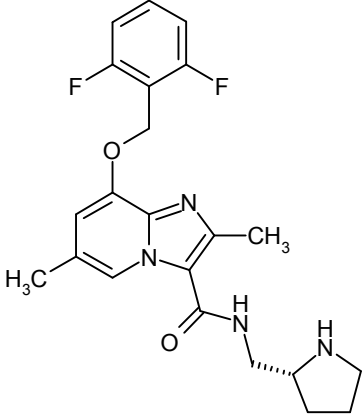
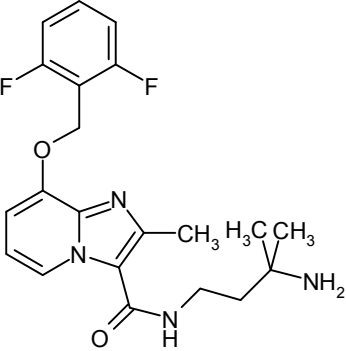
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
111	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) <sup>1)</sup></p>  <p>(64% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,02</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 517,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,91 - 2,09</math> (m, 2 H), 5,18 - 5,26 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,37 (s, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
112	<p><i>ent</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) <sup>1)</sup></p>  <p>(78% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 1,02</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 517,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,91 - 2,08</math> (m, 2 H), 5,18 - 5,27 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,37 (s, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

(continuación)

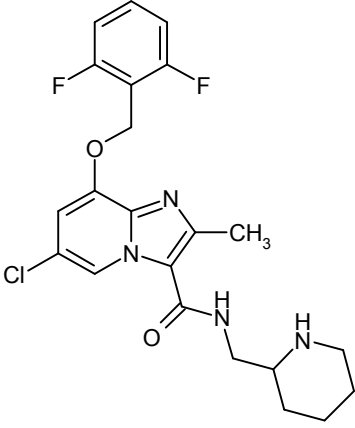
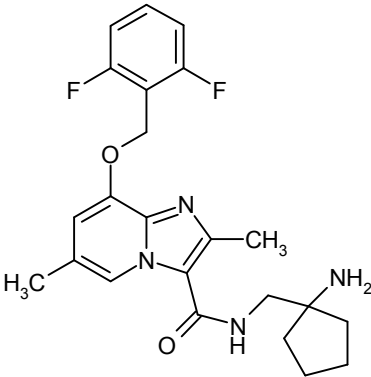
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
113	<p><i>N</i>-(2-Aminoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(74% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,56</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 375,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,62</math> (s. a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,71 (t, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
114	<p><i>N</i>-(3-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(85% d. t.; pureza del 95%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,62</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 417,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,08</math> (s, 6 H), 1,58 (t, 2 H), 1,78 (s. a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 3,36 - 3,43 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 8,25 - 8,31 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), [señal adicional escondida bajo el pico de disolvente].</p>
115	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-pirrolidin-2-ilmetil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(79% d. t.; pureza del 94%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,63</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 415,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,34 - 1,45</math> (m, 1 H), 1,55 - 1,71 (m, 2 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
116	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-pirrolidin-2-ilmetil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(80% d. t., pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,64</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 415,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,34 - 1,45</math> (m, 1 H), <math>1,55 - 1,71</math> (m, 2 H), <math>1,72 - 1,84</math> (m, 1 H), <math>2,31</math> (s, 3 H), <math>2,71 - 2,87</math> (m, 2 H), <math>3,17 - 3,28</math> (m, 3 H), <math>5,28</math> (s, 2 H), <math>6,92</math> (s, 1 H), <math>7,23</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,64</math> (m, 1 H), <math>7,71 - 7,79</math> (m, 1 H), <math>8,46</math> (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>
117	<p><i>N</i>-(3-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>3)</sup></p>  <p>(58% d. t., pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,59</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 403,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,08</math> (s, 6 H), <math>1,58</math> (t, 2 H), <math>1,79</math> (s. a., 2 H), <math>3,37 - 3,45</math> (m, 2 H), <math>5,30</math> (s, 2 H), <math>6,93</math> (t, 1 H), <math>7,01</math> (d, 1 H), <math>7,23</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,64</math> (m, 1 H), <math>8,28 - 8,36</math> (m, 1 H), <math>8,70</math> (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>



(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
118	<p><i>rac</i>-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(piperidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(92% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 449,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,99 - 1,13</math> (m, 1 H), <math>1,21 - 1,37</math> (m, 2 H), <math>1,45 - 1,53</math> (m, 1 H), <math>1,62</math> (d, 1 H), <math>1,74</math> (s. a., 1 H), <math>2,16</math> (s. a., 1 H), <math>2,59 - 2,70</math> (m, 1 H), <math>2,94</math> (d, 1 H), <math>3,17 - 3,27</math> (m, 2 H), <math>5,35</math> (s, 2 H), <math>7,18</math> (s, 1 H), <math>7,24</math> (t, 2 H), <math>7,54 - 7,65</math> (m, 1 H), <math>7,83</math> (t, 1 H), <math>8,76</math> (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].</p>
119	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclopentil)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(63% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,58</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 429,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,31 - 1,42</math> (m, 2 H), <math>1,49 - 1,62</math> (m, 6 H), <math>1,66 - 1,79</math> (m, 2 H), <math>2,31</math> (s, 3 H), <math>5,28</math> (s, 2 H), <math>6,91</math> (s, 1 H), <math>7,24</math> (t, 2 H), <math>7,53 - 7,64</math> (m, 1 H), <math>7,66 - 7,74</math> (m, 1 H), <math>8,46</math> (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].</p>

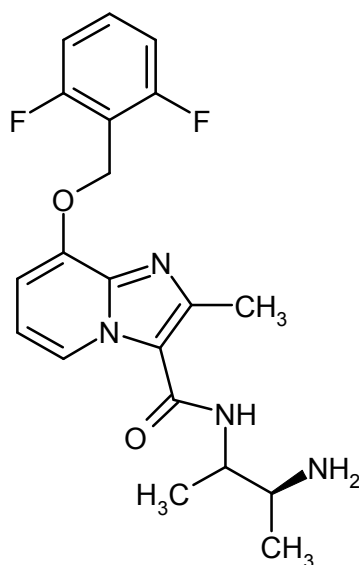
<sup>1)</sup> La reacción se produjo con 10 equivalentes de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico.

<sup>2)</sup> La reacción se produjo con 56 equivalentes de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico.

<sup>3)</sup> La reacción se produjo con 31 equivalentes de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico.

### Ejemplo 120

*N*-[(3*S*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



155 mg de {(2S)-3-[(2,6-difluorobenzil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]butan-2-il}carbamato de bencilo (Ejemplo 191A, 0,28 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 50 ml de etanol y se añadieron 40 mg de paladio sobre carbono activo (al 5%). La mezcla se hidrogenó durante 3 h a temperatura ambiente y presión normal. Después de que hubo terminado el tiempo de reacción, la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el residuo se lavó con etanol y las aguas madres se concentraron al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9).

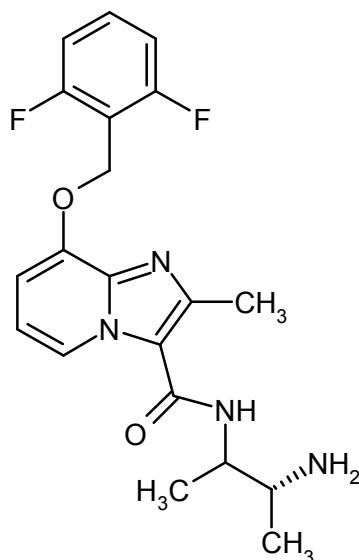
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,55$  min

EM (ES pos):  $m/z = 389,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01$  (d, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,80 (s. a., 2 H), 2,50 (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 8,64 (d, 1 H).

### Ejemplo 121

*N*-[(3*R*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobenzil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



235 mg de {(2*R*)-3-[(8-[(2,6-difluorobenzil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]butan-2-il}carbamato de bencilo (Ejemplo 184A, 0,45 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 260 ml de etanol y se añadieron 63 mg de paladio sobre carbono activo (al 10%, 0,45 mmol, 1 equivalente). La mezcla se hidrogenó durante 1,5 h a temperatura ambiente a presión atmosférica y luego se filtró a través de gel de sílice y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Esto dio 96 mg (55% d. t.) del compuesto del título.

Relación diastereomérica 3:1

Diastereómero principal:

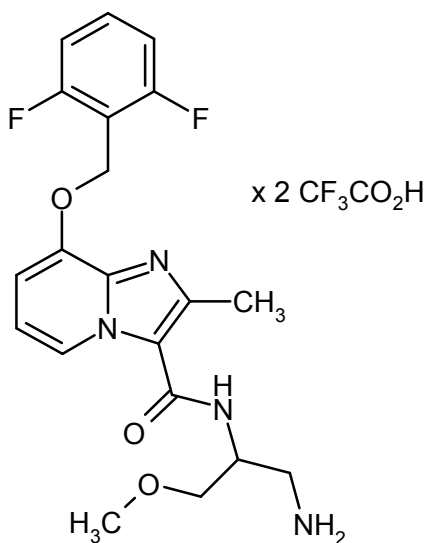
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,55$  min

EM (ES pos):  $m/z = 389,2$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01$  (d, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,65 (s. a., 2 H), 2,51 (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 8,64 (d, 1 H).

### Ejemplo 122

Ditri-fluoroacetato de *ent-N*-(1-amino-3-metoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10 58 mg de {2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-metoxipropil}carbamato de *ent*-bencilo (Ejemplo 210A, enantiómero A, 0,1 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 10 ml de etanol y se añadieron 10 mg de hidróxido de paladio sobre carbono activado (al 10%). La mezcla se hidrogenó 3 h a temperatura ambiente a presión atmosférica y luego se filtró a través de gel de sílice. El residuo se lavó con etanol, acetato de etilo y diclorometano y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, caudal: 25 ml, longitud de onda: 210 nm, temperatura 40 °C, fase móvil: acetonitrilo:agua + 1% de TFA = 20:80). Esto dio 27 mg (43% d. t., pureza del 100%) del compuesto del título.

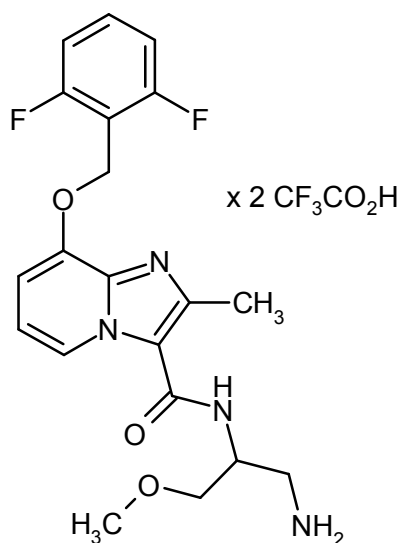
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 405,3$  (M-2TFA+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,91$  - 3,03 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 4,36 - 4,51 (m, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 (s. a., 4 H), 8,62 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

### Ejemplo 123

25 Ditri-fluoroacetato de *ent-N*-(1-amino-3-metoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



53 mg de {2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-metoxipropil]carbamato de ent-bencil (Ejemplo 211A, enantiómero B, 0,1 mmol, 1 equivalente) se hidrogenaron y se elaboraron análogamente al Ejemplo 122. Esto dio 22 mg (36% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

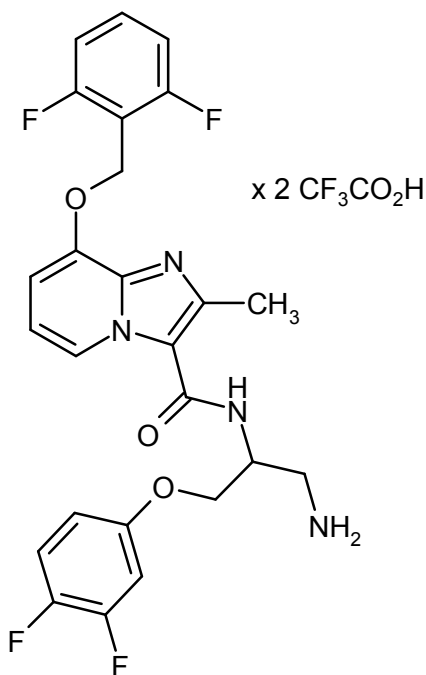
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 405,3$  (M-2TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,91 - 3,03$  (m, 1 H),  $3,05 - 3,16$  (m, 1 H),  $3,32$  (s, 3 H),  $3,45 - 3,54$  (m, 2 H),  $4,36 - 4,51$  (m, 1 H),  $5,33$  (s, 2 H),  $7,05 - 7,12$  (m, 1 H),  $7,15 - 7,20$  (m, 1 H),  $7,24$  (t, 2 H),  $7,53 - 7,65$  (m, 1 H),  $7,85$  (m, 4 H),  $8,62$  (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

#### 10 Ejemplo 124

Ditrifluoroacetato de *ent-N*-[1-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)propan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 110 mg de *ent*-bencil-{2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-(3,4-difluorofenoxi)propil]carbamato (Ejemplo 212A, enantiómero B) se hidrogenaron y se elaboraron análogamente al Ejemplo 122. Esto dio 69 mg (55% d. t.; pureza del 100%) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,87$  min

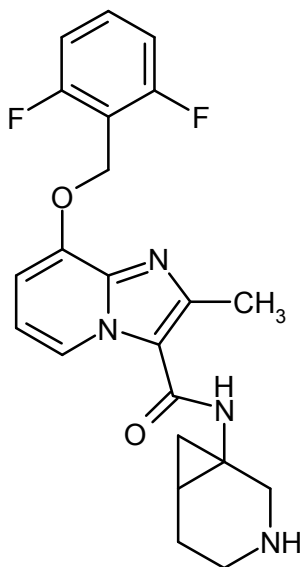
EM (ES pos):  $m/z = 503,2$  (M-2TFA+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,03 - 3,15$  (m, 1 H),  $3,16 - 3,27$  (m, 1 H),  $4,12 - 4,22$  (m, 2 H),  $4,58 - 4,70$  (m,

1 H), 5,33 (s, 2 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,88 - 8,05 (m, 4 H), 8,62 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].

### Ejemplo 125

*rac-N*-(3-Azabicyclo[4,1,0]hept-1-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5

216 mg de 1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de *rac*-bencilo (Ejemplo 176A, 0,4 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar análogamente al Ejemplo 121 [0,2 equivalentes de paladio sobre carbono activo (al 10%), tiempo de reacción: 16 h] y se elaboraron análogamente al Ejemplo 121. [Después de la separación por HPLC el residuo se aceptó en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron]. Esto dio 123 mg (74% d. t.; 98%) del compuesto del título.

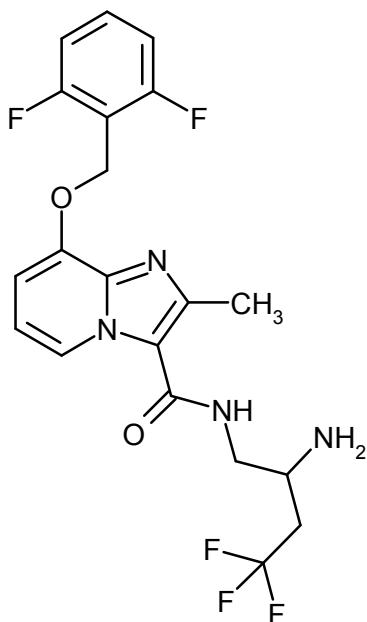
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,56$  min

EM (ES pos):  $m/z = 413,1$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,92$  (t, 1 H), 0,96 - 1,02 (m, 1 H), 1,22 - 1,31 (m, 1 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,79 (s. a., 1 H), 6,94 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H).

### Ejemplo 126

20 *ent-N*-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



En atmósfera de argón, 170 mg de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (Ejemplo 215A, 0,30 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 3 ml de etanol/dicloroetano (2/1), se añadieron 31 mg de paladio sobre carbono activo (al 10%) y 0,60 ml (5,90 mmol, 20 equivalentes) de ciclohexeno y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. La solución de reacción se filtró por un filtro Millipore®, se lavó bien con etanol/dicloroetano (2/1), se concentró y se secó a alto vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol: 40/1 isocrático). Esto dio 92 mg (67% d. t.; 95%) del compuesto del título.

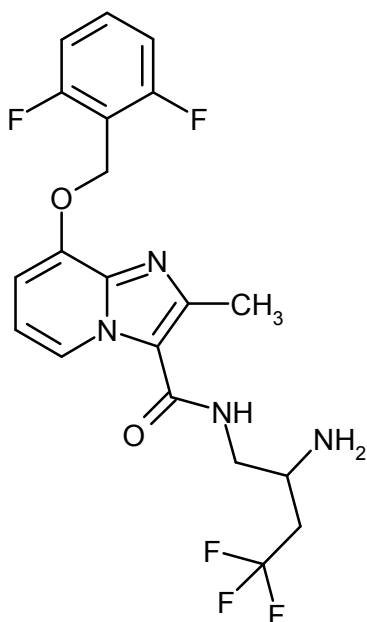
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,62$  min

EM (ES pos):  $m/z = 443,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,85$  (s. a., 2 H), 2,15 - 2,38 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,89 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].

### Ejemplo 127

- 15 *ent*-N-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



172 mg de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (Ejemplo 216A, 0,30 mmol, 1 equivalente) se hicieron reaccionar y se elaboraron análogamente al Ejemplo 126. Esto dio 66 mg (50% d. t.; 95%) del compuesto del título.

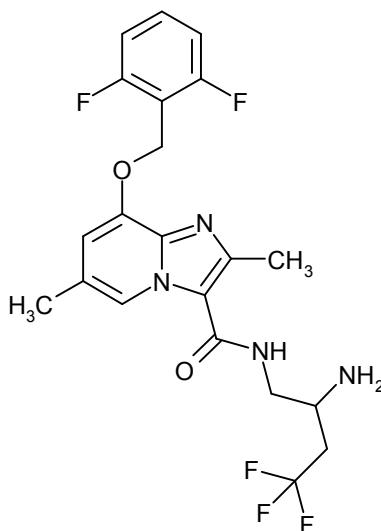
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 443,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,80$  (s. a., 2 H), 2,15 - 2,37 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,89 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].

### Ejemplo 128

10 *ent*-N-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



85 mg de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (Ejemplo 217A, 0,14 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 2,1 ml de una mezcla 1:1:0,1 de etanol/diclorometano/metanol y se agitaron con adición de 0,3 ml de ciclohexeno (2,88 mmol, 20 equivalentes) y 15 mg de paladio sobre carbono activo al 10% (0,014 mmol, 0,1 equivalente) 3 h a reflujo. Luego se añadieron otros 0,15 ml de ciclohexeno (1,44 mmol, 10 equivalentes) y 15 mg de paladio al 10% sobre carbono activo (0,014 mmol, 0,1 equivalente) y la mezcla se agitó durante otras 6 h a reflujo. La solución de reacción se filtró por un filtro Millipore®, se lavó bien con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto en bruto se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 52 mg (75% d. t., pureza del 95%) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

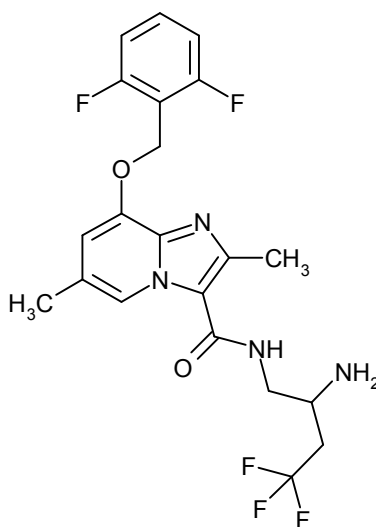
25 EM (ES pos):  $m/z = 457,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,69$  (s. a., 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 19,6 °C) = +42,5° (c = 0,00445 g/ml, acetonitrilo)

30 **Ejemplo 129**

*ent*-N-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



92 mg de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (Ejemplo 218A, 0,16 mmol, 1 equivalente) se cargaron inicialmente en 2,1 ml de una mezcla 1:1:0,1 de etanol/diclorometano/metanol y con adición de 0,47 ml de ciclohexeno (4,67 mmol, 30 equivalentes) y 33 mg de paladio sobre carbono activo al 10% (0,03 mmol, 0,1 equivalente) se agitaron durante 6 h a reflujo. La solución de reacción se filtró por un filtro Millipore®, se lavó bien con metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto en bruto se aceptó en diclorometano y dos veces se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 46 mg (64% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 457,3$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,71$  (s. a., 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].  
 Valor de rotación específico  $[\alpha] (365 \text{ nm}, 19,5 \text{ }^\circ\text{C}) = -39,0^\circ$  (c = 0,005 g/ml, acetonitrilo)

Análogamente al Ejemplo 75 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 11 haciendo reaccionar el ácido carboxílico adecuado con las correspondientes aminas comercialmente disponibles en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento de trabajo representativo 2.

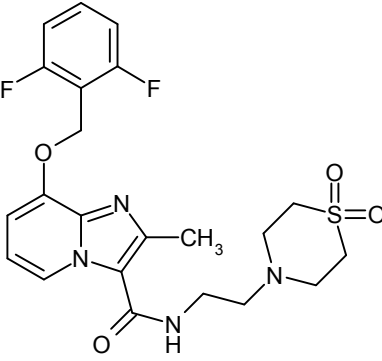
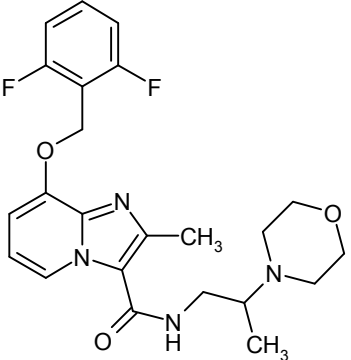
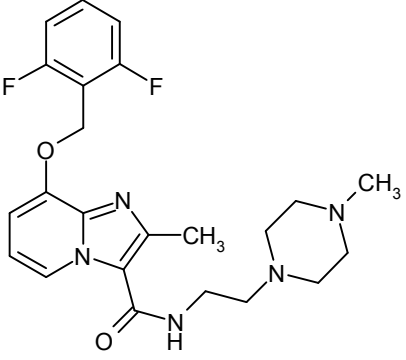
20

**Tabla 11:**

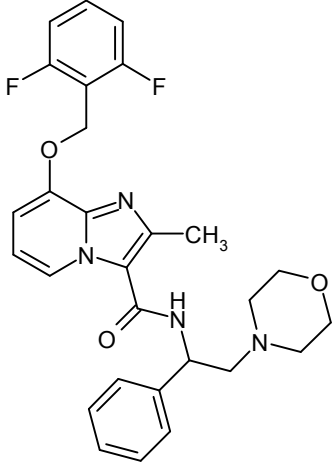
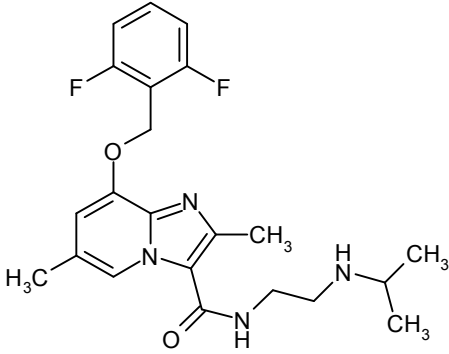
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
130	8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-(isopropilamino)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (56% d. t.; pureza del 96%)	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 0,53$ min EM (ES pos): $m/z = 403,2$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 0,98$ (d, 6 H), 2,66 - 2,80 (m, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].



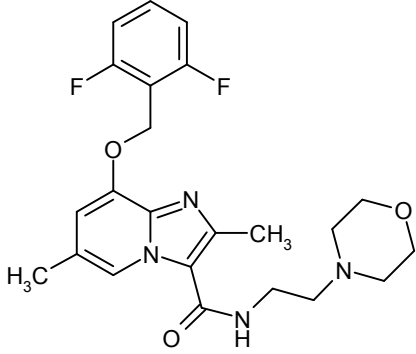
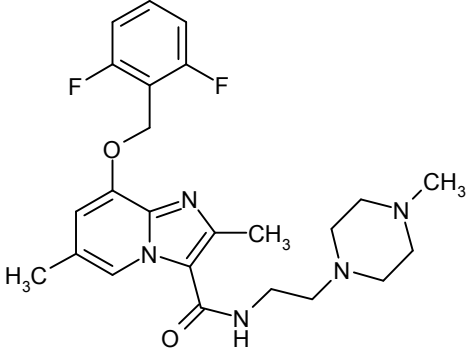
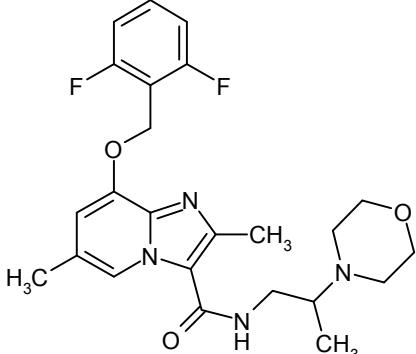
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
131	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(84% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,65</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 479,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,53</math> (s, 3 H), 2,69 (t, 2 H), 2,94 – 3,00 (m, 4 H), 3,06 - 3,12 (m, 4 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H).</p>
132	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(85% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,53</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 445,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,96</math> (d, 2 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,58 (m, 5 H, cubierto por señal de DMSO), 2,74 - 2,84 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 4 H), 5,30 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 8,71 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
133	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(59% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,54</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 444,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,15</math> (s, 3 H), 2,24 - 2,52 (m, 13 H; superpuesto por la señal de DMSO), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 8,66 (d, 1 H).</p>

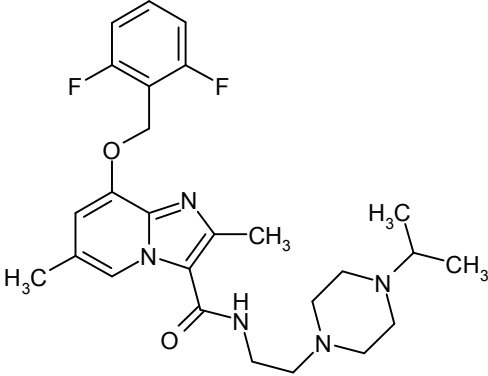
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
134	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(71% d. t.; pureza del 95%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 507,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,34 - 2,44</math> (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,75 - 2,84 (m, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 4 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,35 (t, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 2 H), 8,27 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
135	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[2-(isopropilamino)etil]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(74% d. t.; pureza: 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,59</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 417,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,98</math> (d, 6 H), 1,68 (s. a., 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,66 - 2,80 (m, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 8,48 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

(continuación)

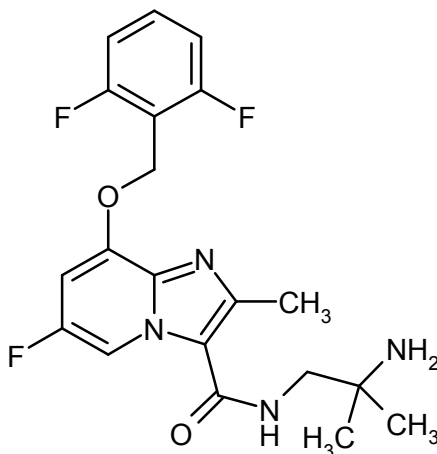
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
136	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[2-(morfolin-4-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(59% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,63</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 445,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,30</math> (s, 3 H), 2,39 - 2,45 (m, 4 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 3,57 (s. a., 4 H), 5,28 (s, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 7,70 (s. a., 1 H), 8,48 (s. a., 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
137	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(71% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,57</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 458,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,31</math> (s, 3 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,25 (t, 3 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (s. a., 1 H), 8,48 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
138	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(59% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,59</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 459,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,97</math> (d, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,38 - 2,46 (m, 2 H), 2,73 - 2,83 (m, 1 H), 3,50 - 3,64 (m, 4 H), 5,29 (s, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
139	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(72% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,63</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 486,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,95</math> (d, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,38 - 2,45 (m, 6 H), 3,36 - 3,45 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 8,48 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo el pico de disolvente].</p>

**Ejemplo 140**

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

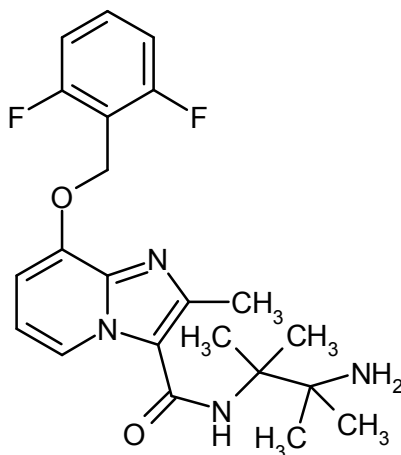


- 5 45 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 11A, 0,13 mmol, 1 equivalente), 65 mg fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU, 0,2 mmol, 1,5 equivalentes) y 54 mg de 4-metilmorfolina (0,54 mmol, 4 equivalentes) se cargaron inicialmente en 0,9 ml de DMF. Después de 10 min a temperatura ambiente, se añadieron 24 mg de 1,2-diamino-2-metilpropano (0,27 mmol, 2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 22 mg de
- 10 equivalentes de TBTU (0,07 mmol, 0,5 equivalentes) y 12 mg de 1,2-diamino-2-metilpropano (0,13 mmol, 1 equivalente) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la solución de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El residuo se aceptó en diclorometano y dos veces se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
- 15 sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol: 10:0,5). Esto dio 31 mg del compuesto del título (55% d. t.; pureza del 98%).
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min
- EM (ES pos):  $m/z = 407,2$  (M+H)<sup>+</sup>
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6 H), 1,52 (s. a., 2 H), 3,15 - 3,23 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 3 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (s. a., 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos

de disolvente].

**Ejemplo 141:**

*N*-(3-Amino-2,3-dimetilbutan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

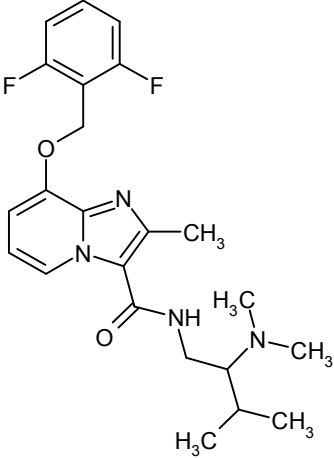
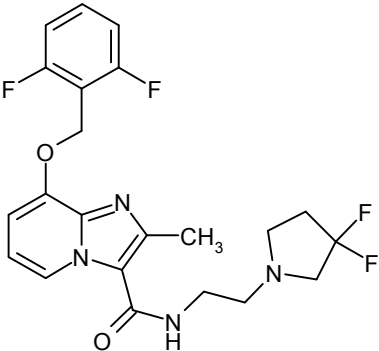


- 5 75 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 3A, 0,24 mmol, 1 equivalente), 116 mg de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,31 mmol, 1,3 equivalentes) y 152 mg de *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,18 mmol, 5 equivalentes) se disuelven en 1,6 ml de DMF, se añadieron después de 10 min a temperatura ambiente 111 mg de diclorhidrato de 2,3-dimetilbutan-2,3-diamina (0,6 mmol, 2,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto obtenida se disolvió en acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 20 mg (20% d. t.; pureza del 99%) del compuesto del título.
- 10
- 15 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,57$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 417,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (s, 6 H), 1,42 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,89 (d, 1 H).

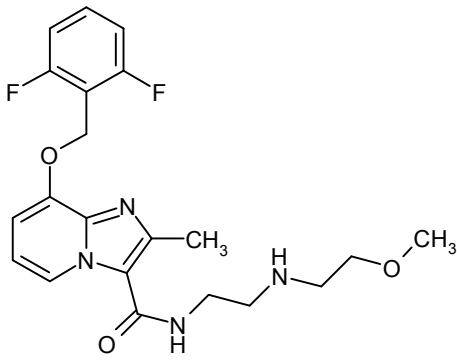
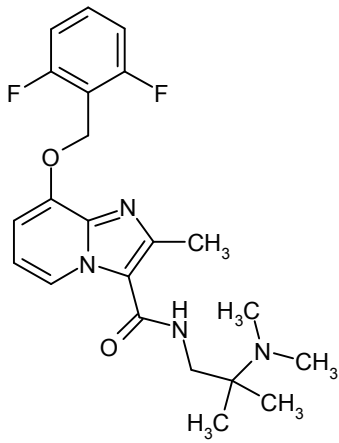
- 20 Los ejemplos mostrados en la Tabla 12 se prepararon análogamente al Ejemplo 141, haciendo reaccionar los ácidos carboxílicos adecuados (Ejemplo 3A, 16A y 21A) con las correspondientes aminas, preparadas como se describió con anterioridad o comercialmente disponibles (1,05-2,5 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (3-6 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 3.

- 25 Elaboración de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la solución de reacción y el precipitado formado se agitó durante otras 0,5-1,0 h, se retiró por filtración, se lavó con agua y durante la noche se secó a alto vacío. De modo alternativo, el precipitado o la mezcla en bruto de reacción se purificó adicionalmente directamente por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) y durante la noche se secó a alto vacío. Si es adecuado, las fracciones de producto se extrajeron en acetato de etilo o diclorometano y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo o diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.
- 30

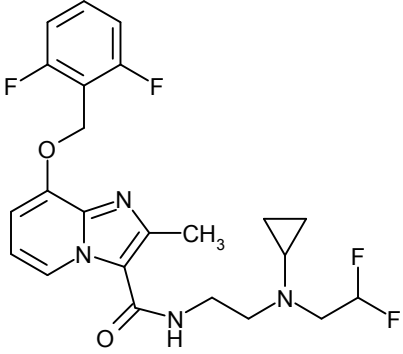
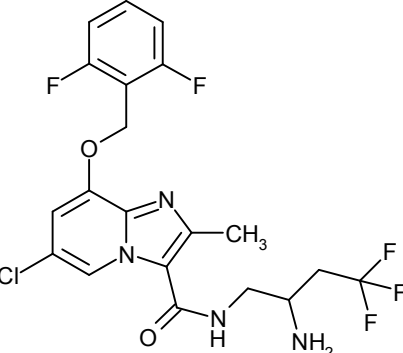
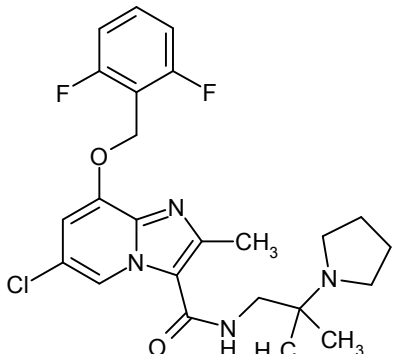
Tabla 12:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
142	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[2-(dimetil-amino)-3-metilbutil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(84% d. t.; pureza del 96%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,61</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 431,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,95</math> (dd, 6 H), 1,79 - 1,89 (m, 1 H), 2,31 - 2,41 (m, 7 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 8,71 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
143	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(90% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,65</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 451,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,16 - 2,31</math> (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 2,77 (t, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 8,63 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>

(continuación)

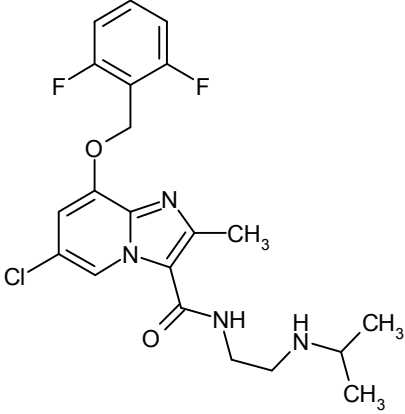
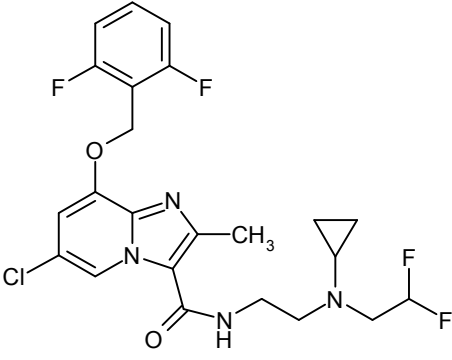
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
144	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-[(2-metoxietil)amino]etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(60% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,56</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 419,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,82</math> (s. a., 1 H), 2,65 - 2,75 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,38 (m, 4 H), 5,28 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,63 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
145	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(90% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,56</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 417,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,01</math> (s, 6 H), 2,20 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 3,29 - 3,32 (m, 2 H; superpuesto por señal de disolvente), 5,31 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,37 (t, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 8,76 (d, 1 H).</p>

(continuación)

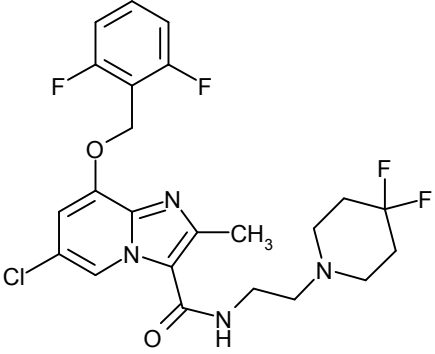
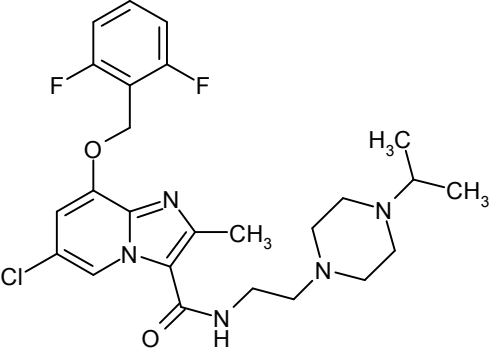
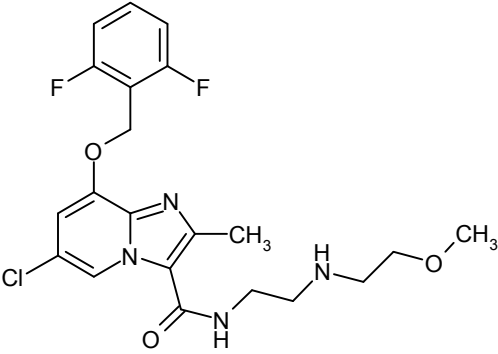
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
146	<p><i>N</i>-{2-[Ciclopropil(2,2-difluoroetil)amino]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(77% d. t.; pureza: 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,97</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 465,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,35 - 0,42</math> (m, 2 H), 0,45 - 0,51 (m, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,89 (t, 2 H), 3,03 (td, 2 H), 3,44 (dd, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,13 (tt, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 8,67 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
147	<p><i>rac-N</i>-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(63% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,75</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 477,0</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,72</math> (s. a., 2 H), 2,18 - 2,32 (m, 1 H), 2,34 - 2,49 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
148	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(64% d. t.; pureza: 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 477,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,04</math> (s, 6 H), 1,63 - 1,72 (m, 4 H), 2,57 - 2,63 (m, 4 H), 3,28 - 3,31 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 3 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 8,89 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>



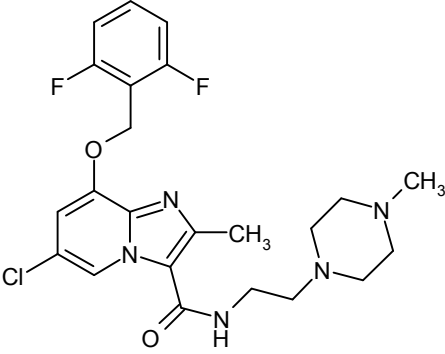
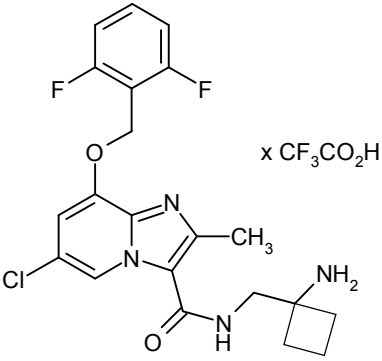
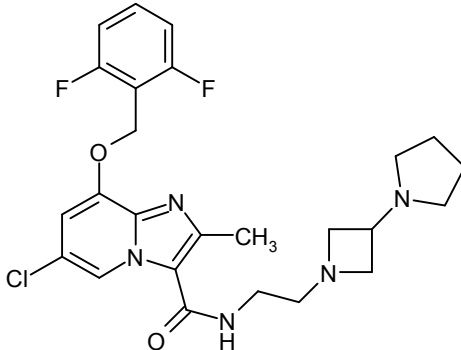
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
149	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(isopropilamino)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(87% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 437,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,98</math> (d, 6 H), 1,63 (s. a., 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 3 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H, superpuesto por señal de disolvente), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 8,77 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].</p>
150	<p>6-Cloro-N-[2-[ciclopropil(2,2-difluoroetil)amino]etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(78% d. t.; pureza: 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 1,22</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 499,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,35 - 0,41</math> (m, 2 H), 0,46 - 0,52 (m, 2 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,89 (t, 2 H), 3,02 (td, 2 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 6,14 (tt, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,26 (t, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,76 (d, 1 H).</p>

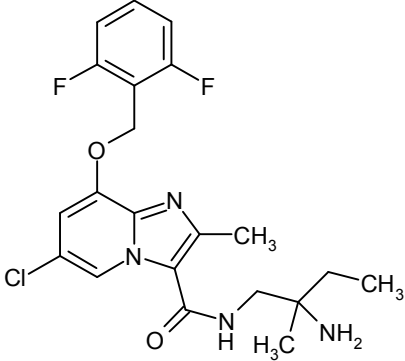
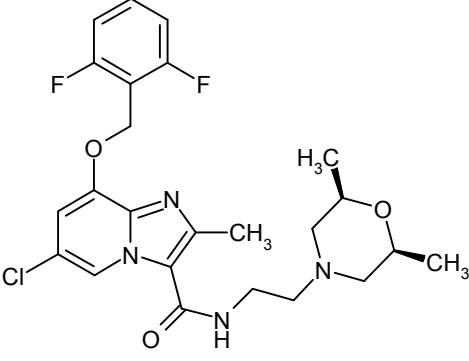
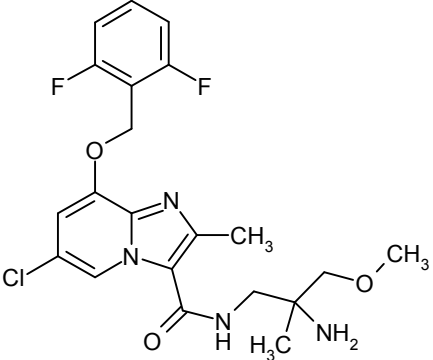
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
151	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(54% d. t.; pureza: 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,79</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 499,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,88 - 2,03</math> (m, 4 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,76 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
152	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(88% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,77</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 506,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,94</math> (d, 6 H), 2,42 (s. a., 6 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,75 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
153	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[(2-metoxietil)amino]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(39% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 453,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,66 - 2,76</math> (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,36 - 3,41 (m, 4 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 8,76 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

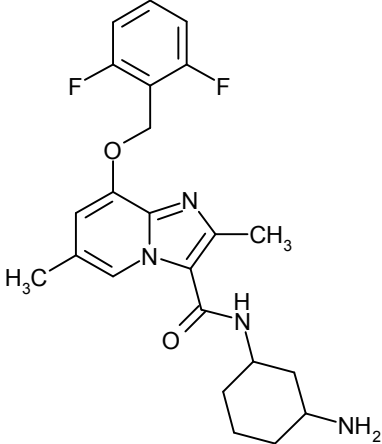
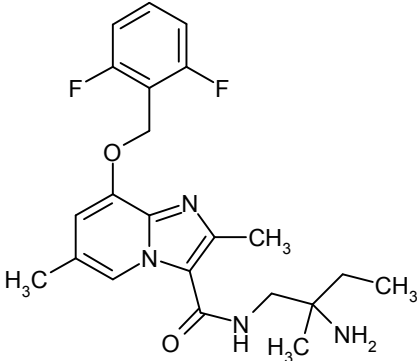
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
154	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(81% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,75</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 478,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,14</math> (s, 3 H), 2,24 - 2,52 (m, 10 H, superpuesto por señal de disolvente), 3,38 - 3,45 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,26 (t, 2 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,77 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
155	<p>Trifluoroacetato de <i>N</i>-[(1-aminociclobutil)metil]-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(27% d. t.; pureza del 95%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,77</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 435,3</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,79 - 1,97</math> (m, 2 H), 2,12 - 2,25 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 3,66 (d, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,98 - 8,06 (m, 3 H), 8,21 (t, 1 H), 8,76 (s, 1 H).</p>
156	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-{2-[3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il]etil}-imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(35% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,62</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 504,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,63 - 1,69</math> (m, 4 H), 2,32 - 2,36 (m, 4 H), 2,87 - 2,94 (m, 2 H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 8,77 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

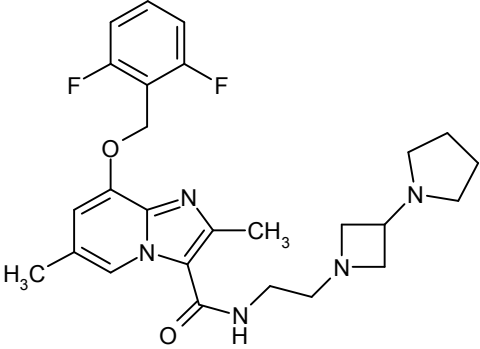
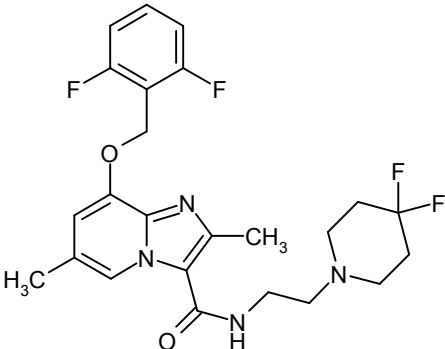
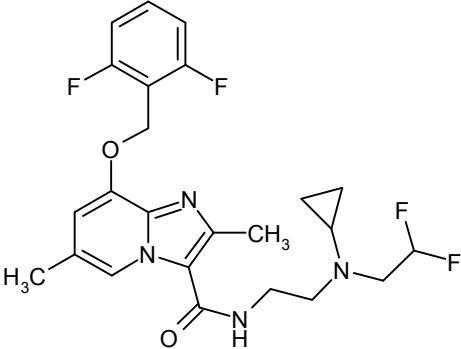
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
157	<p><i>rac-N</i>-(2-Amino-2-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(89% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,69</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 437,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,86</math> (t, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,30 - 1,38 (m, 2 H), 1,43 (s. a., 1 H), 3,15 - 3,27 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 8,77 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
158	<p>6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(92% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,82</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 493,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,05</math> (d, 6 H), 1,67 (t, 2 H), 2,81 (d, 2 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,76 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
159	<p><i>rac-N</i>-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(88% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,73</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 453,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,00</math> (s, 3 H), 1,72 (s. a., 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 5 H, superpuesto con señal de disolvente), 5,34 (s, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,56 - 7,71 (m, 2 H), 8,81 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>

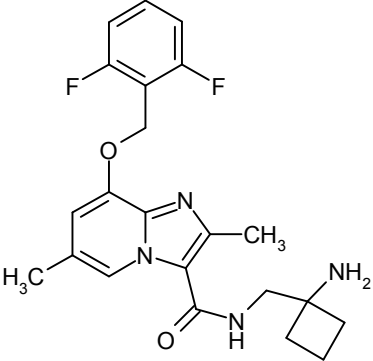
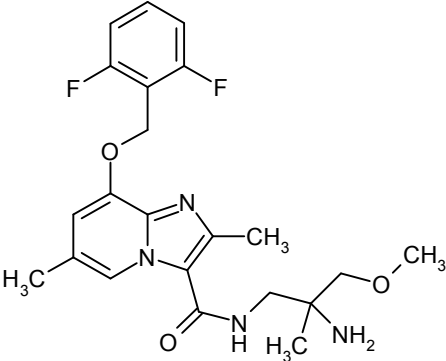
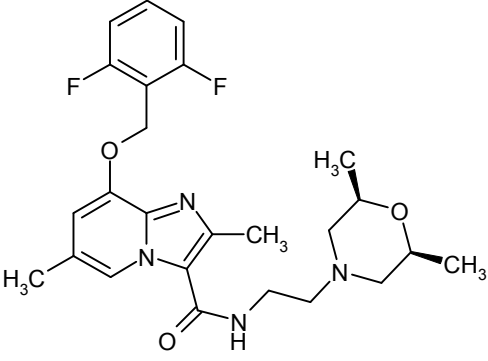
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
160	<p><i>N</i>-(3-Aminociclohexil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)</p>  <p>(58% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,60</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 429,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,89 - 1,39</math> (m, 4 H), 1,42 - 1,99 (m, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,62 - 2,72 y 3,06 - 3,11 (m, juntos 1 H), 3,73 - 3,89 y 4,21 - 4,28 (m, juntos 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,79 y 7,92 (2 x d, juntos 1 H), 8,85 y 8,89 (2 x s, juntos 1 H).</p>
161	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(83% d. t.; pureza del 99%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,56</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 417,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,86</math> (t, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 1,45 (s. a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H, superpuesto con picos de disolvente), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
162	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-<i>N</i>-[2-[3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il]etil]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(56% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,58</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 484,4</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,64 - 1,69</math> (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,32 - 2,39 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 2,56 - 2,62 (m, 2 H, superpuesto con picos de disolvente), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 8,47 (s, 1 H).</p>
163	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(56% d. t.; pureza del 98%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,66</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 479,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,88 - 2,02</math> (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,56 - 2,60 (m, 4 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 8,47 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
164	<p><i>N</i>-[2-[Ciclopropil(2,2-difluoroetil)amino]etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(71% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,99</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 479,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,35 - 0,42</math> (m, 2 H), 0,45 - 0,53 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,89 (t, 2 H), 3,03 (td, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,14 (tt, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H).</p>

(continuación)

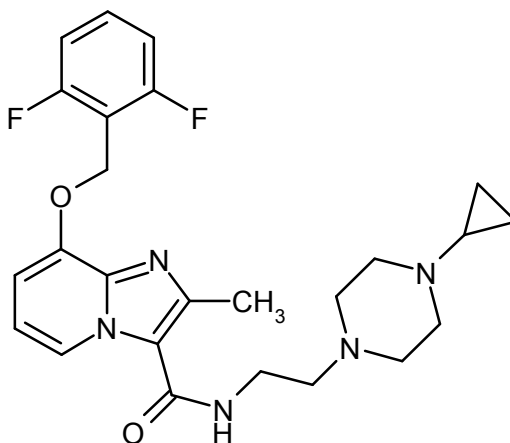
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
165	<p><i>N</i>-[(1-Aminociclobutil)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(22% d. t.; pureza del 97%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,63</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 415,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,56 - 1,83</math> (m, 4 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 3,39 (d, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
166	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(80% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,62</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 433,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,00</math> (s, 3 H), 1,52 - 1,62 (s. a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,123 - 3,19 (m, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 5 H), 5,28 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,51 - 7,64 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H).</p>
167	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-2,6-dimetilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(76% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,71</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 473,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,05</math> (d, 6 H), 1,67 (t, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,80 (d, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 8,48 (s, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
<sup>1)</sup> Hubo una separación cromatográfica adicional: columna: Sunfire C18, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvil: 89% metanol, 11% de TFA al 1% en agua, caudal: 25 ml/min; 25 °C, detección: 210 nm].		

**Ejemplo 168**

*N*-[2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



- 5 118 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 194A, 0,16 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 0,8 ml de dicloroetano seco, se añadieron 23 mg de 1-ciclopropilpiperazina (0,18 mmol, 1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Luego se añadieron 52 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,25 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se mezcló con solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol y por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se aceptó en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 33,5 mg (43% d. t.) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,60$  min

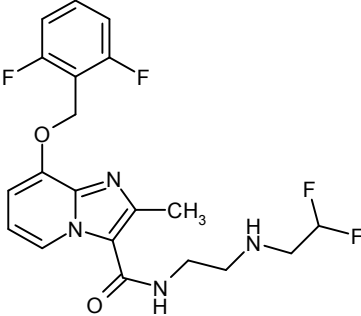
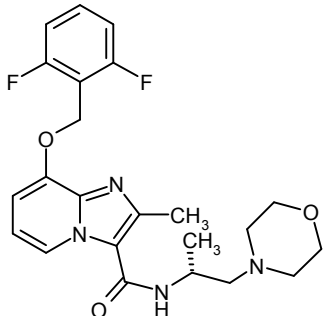
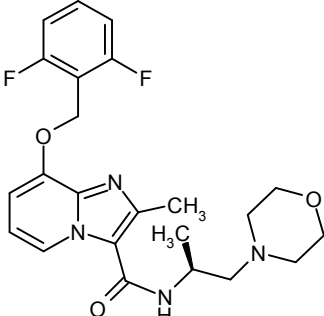
EM (ES pos):  $m/z = 470,2$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,22 - 0,30$  (m, 2 H),  $0,34 - 0,43$  (m, 2 H),  $1,53 - 1,62$  (m, 1 H),  $2,30 - 2,44$  (m, 3 H),  $3,37 - 3,46$  (m, 2 H),  $5,30$  (s, 2 H),  $6,93$  (t, 1 H),  $7,01$  (d, 1 H),  $7,23$  (t, 2 H),  $7,55 - 7,64$  (m, 1 H),  $7,70$  (t, 1 H),  $8,67$  (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

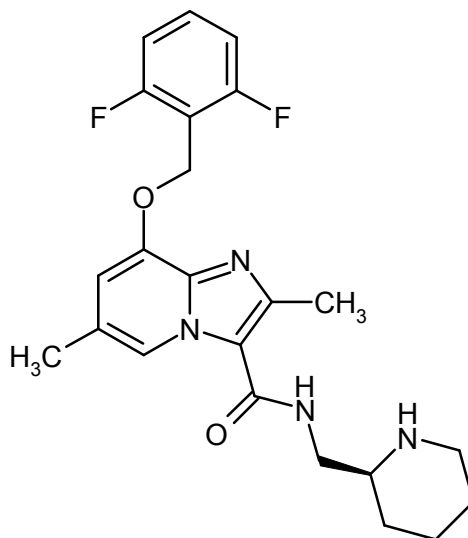
Análogamente al Ejemplo 168 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 13 a partir de los aldehídos de los Ejemplos 194A, 195A y 196A.



Tabla 13:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
169	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(51% d. t.; pureza del 93%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,57</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 425,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,78</math> (t, 2 H), 2,93 (dt, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,01 (tt, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].</p>
170	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(2R)-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(39% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 1): <math>R_t = 0,60</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 445,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,17</math> (d, 3 H), 2,17 - 2,43 (m, 3 H), 3,46 - 3,62 (m, 4 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>
171	<p>8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(2S)-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(95% d. t.; pureza del 100%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): <math>R_t = 0,59</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 445,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,17</math> (d, 3 H), 2,15 - 2,43 (m, 3 H), 3,47 - 3,62 (m, 4 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].</p>

<sup>1)</sup> Los enantiómeros menores producidos en las reacciones (racemización parcial en estas condiciones) se separaron en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C/40 °C, detección: 210/220 nm].

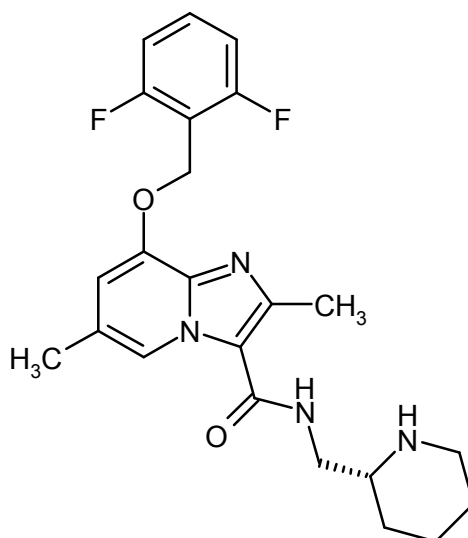
**Ejemplo 172**8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

5 A 75 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A, 0,23 mmol, 1 equivalente), 90 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,24 mmol, 1,05 equivalentes) y 88 mg de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol, 3 equivalentes) en 1,4 ml de DMF se añadieron a temperatura ambiente 53 mg (0,25 mmol, 1,1 equivalentes) de terc-butil-(2*S*)-2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que hubo terminado el tiempo de reacción, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto obtenidas se disolvieron en diclorometano y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 66 mg (64% d. t.; pureza del 95%) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

15 EM (ES pos):  $m/z = 429,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99 - 1,14$  (m, 1 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 1 H), 1,59 - 1,66 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,92 - 2,98 (m, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,46 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].

**Ejemplo 173**8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-[(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

56 mg de trifluoroacetato de (2*R*)-2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 183A (0,09 mmol) se cargaron inicialmente en ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico, se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 30 mg (78% d. t.; pureza del 95%) del compuesto del título.

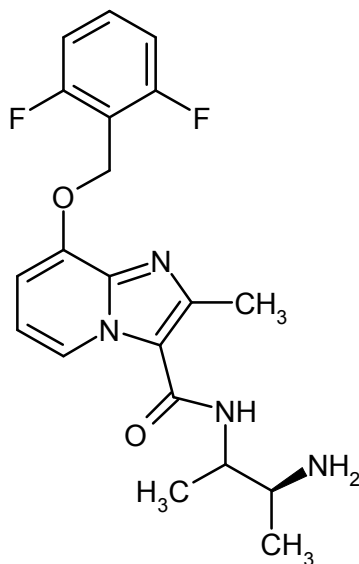
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

EM (ES pos):  $m/z = 429,3$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99 - 1,14$  (m, 1 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 1 H), 1,59 - 1,66 (m, 1 H), 1,71 - 1,77 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,92 - 2,98 (m, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,46 (s, 1 H), [señal adicional escondida debajo de los picos de disolvente].

### Ejemplo 174

15 *ent-N*-[(3*S*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (diastereómero A)

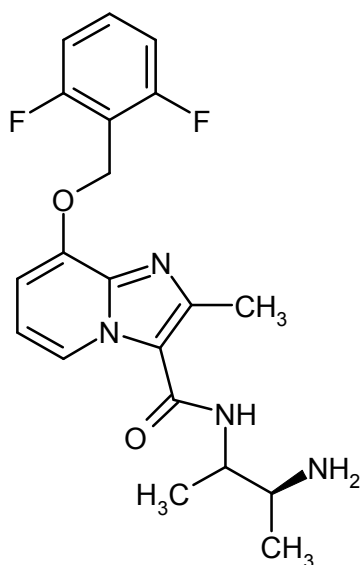


44,1 mg de *N*-[(3*S*)-3-aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 120) se separaron en una fase quiral en los diastereómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm]. Rendimiento del diastereómero A: 19,7 mg (100% ee)

Diastereómero A:  $R_t = 8,90$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

### Ejemplo 175

25 *ent-N*-[(3*S*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (diastereómero B)



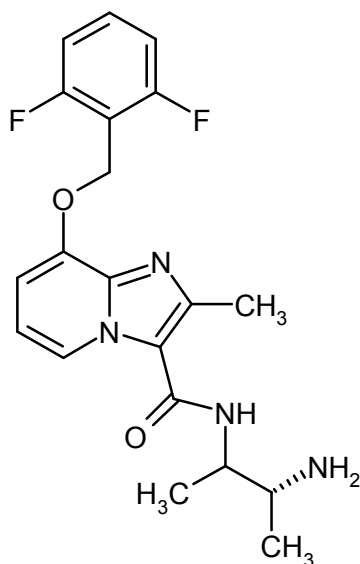
5 44,1 mg de *rac-N*-[(3*S*)-3-aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 120) se separaron en una fase quiral en los diastereómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento del diastereómero B: 2,3 mg (>90% ee)

Diastereómero A:  $R_t$  = 12,68 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

#### Ejemplo 176

10 *ent-N*-[(3*R*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (diastereómero A)



15 90 mg de {(2*R*)-3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]butan-2-il}carbamato de *rac*-bencilo (Ejemplo 121) se separaron en una fase quiral en los diastereómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

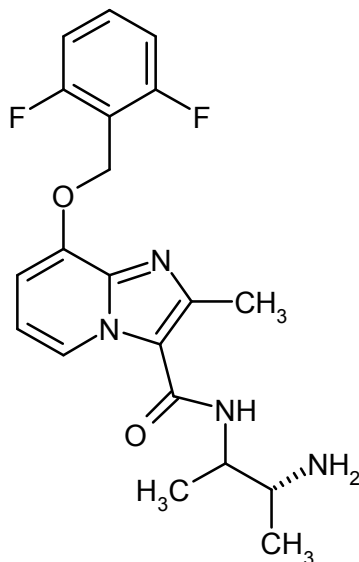
Rendimiento del diastereómero A: 29,6 mg (100% ee)

Diastereómero A:  $R_t$  = 5,94 min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

20

**Ejemplo 177**

*ent-N*-[(3*R*)-3-Aminobutan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (diastereómero B)



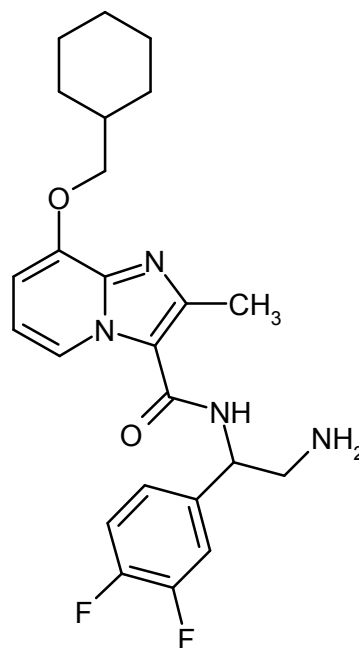
5 90 mg de *rac*-bencil-[(2*R*)-3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonil)amino]butan-2-il]carbamato (Ejemplo 121) se separaron en una fase quiral en los diastereómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25  $^{\circ}$ C, detección: 230 nm].

Rendimiento del diastereómero B: 4,9 mg (88% ee)

10 Diastereómero B:  $R_t$  = 9,79 min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 25  $^{\circ}$ C, detección: 230 nm]

**Ejemplo 178**

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15 113 mg de *rac-N*-[2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 46) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20

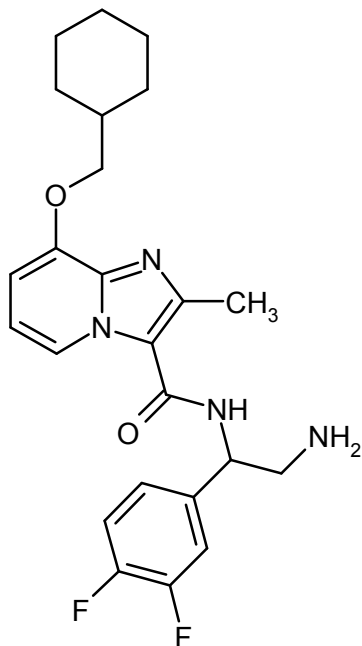
mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 18,5 mg (89% ee)

5 Enantiómero A:  $R_t = 7,89$  min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 179

*ent-N*-[2-Amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



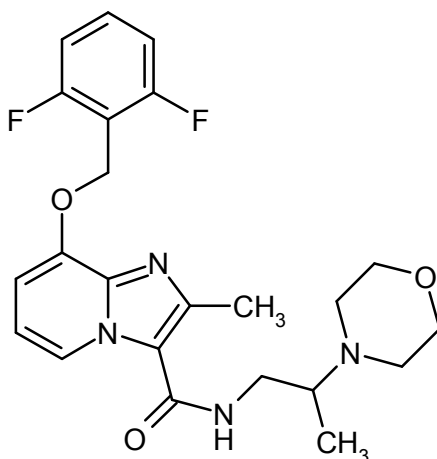
10 113 mg de *rac-N*-[2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 46) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 28 mg (97% ee)

15 Enantiómero B:  $R_t = 12,84$  min [Daicel Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 180

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



20 120 mg de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

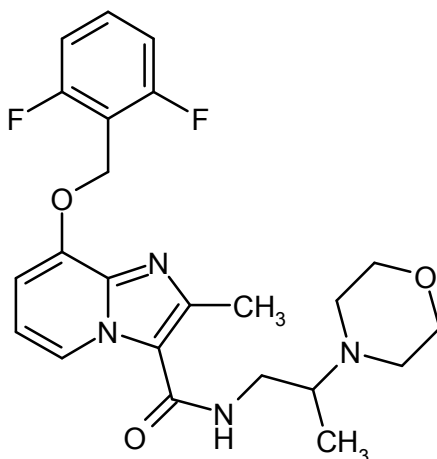
(Ejemplo 132) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 45 mg (100% ee)

- 5 Enantiómero A:  $R_t = 8,99$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 181

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



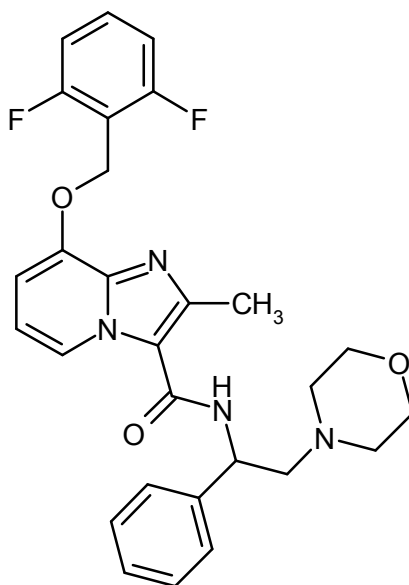
- 10 120 mg de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 132) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 47 mg (97% ee)

- 15 Enantiómero B:  $R_t = 11,00$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 182

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 20 128 mg de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 134) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

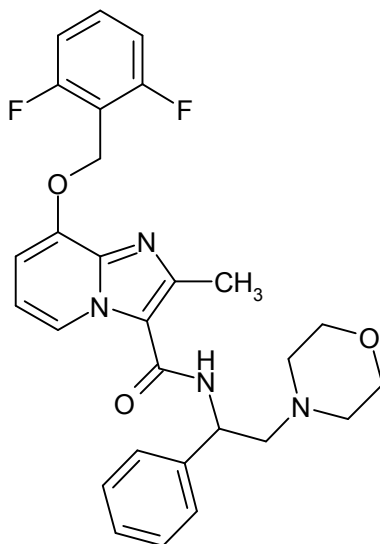
mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 27 mg (100% ee)

5 Enantiómero A:  $R_t = 8,96$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 183

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



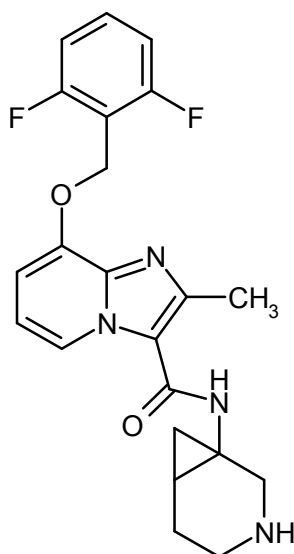
10 128 mg de *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[2-(morfolin-4-il)-1-feniletil]imidazo-[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 134) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 23 mg (100% ee)

15 Enantiómero B:  $R_t = 13,66$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 184

*ent*-*N*-(3-Azabicyclo[4,1,0]hept-1-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)





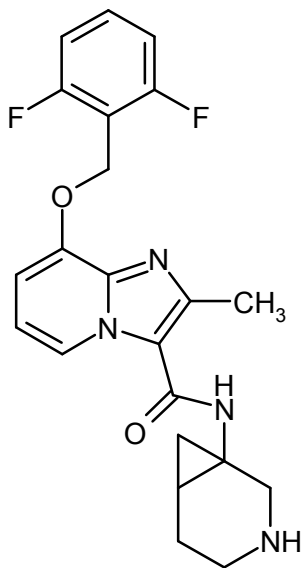
111 mg del Ejemplo 125 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 32 mg (99% ee)

- 5 Enantiómero A:  $R_t = 8,04$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 220 nm].

### Ejemplo 185

*ent-N*-(3-Azabicyclo[4,1,0]hept-1-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



10

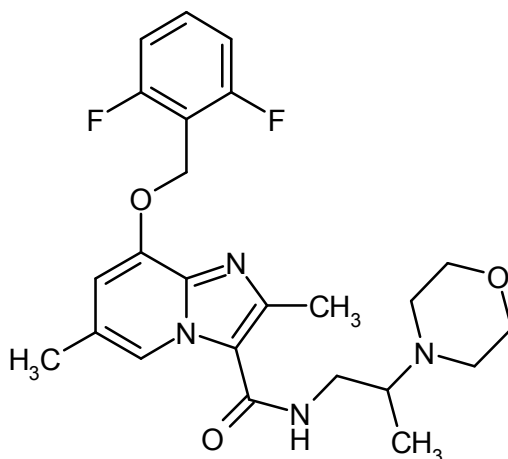
111 mg del Ejemplo 125 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 31 mg (100% ee)

- 15 Enantiómero B:  $R_t = 11,10$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 220 nm].

### Ejemplo 186

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



20

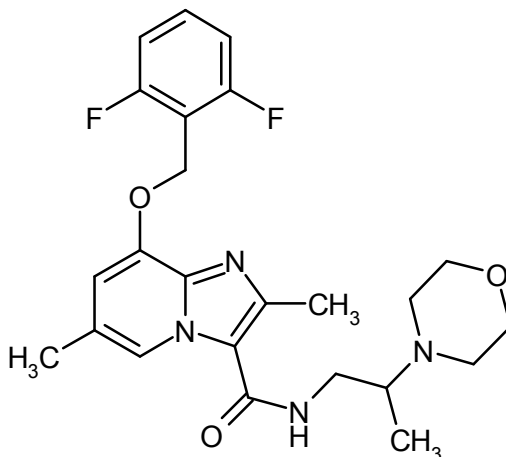
63 mg del Ejemplo 138 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 21 mg (96% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 8,73$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 187

- 5 *ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-[2-(morfolin-4-il)propil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



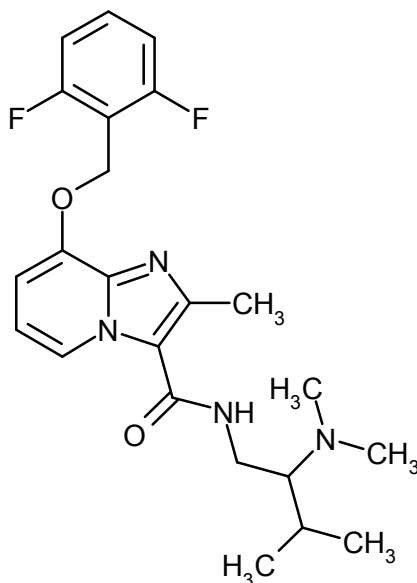
- 10 63 mg del Ejemplo 138 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol, 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 25 mg (100% ee)

Enantiómero B:  $R_t = 9,70$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 188

- 15 *ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-*N*-[2-(dimetilamino)-3-metilbutil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 20 130 mg del Ejemplo 142 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

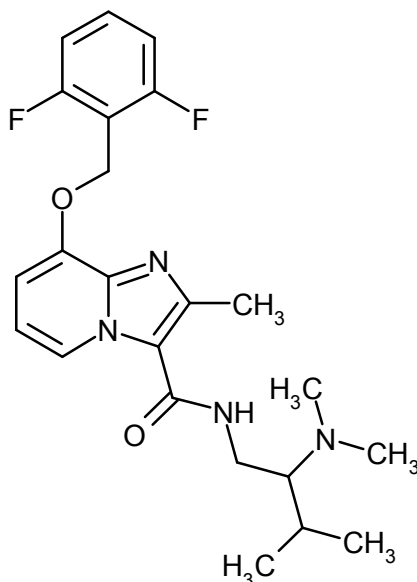
Rendimiento: enantiómero A: 50 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 8,31$  min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano,

50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 189

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-*N*-[2-(dimetilamino)-3-metilbutil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

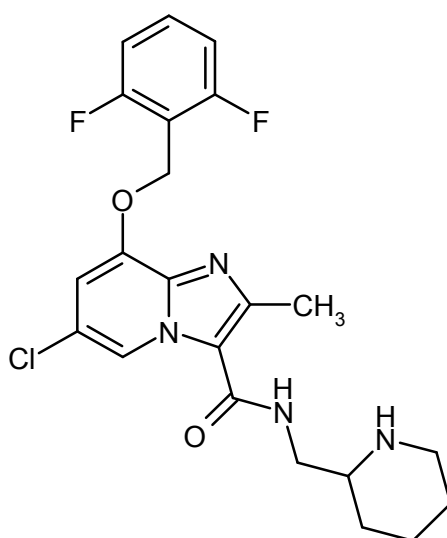
130 mg del Ejemplo 142 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Rendimiento: enantiómero B: 52 mg (96% ee)

10 Enantiómero B:  $R_t$  = 9,66 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 190

*ent*-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(piperidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15

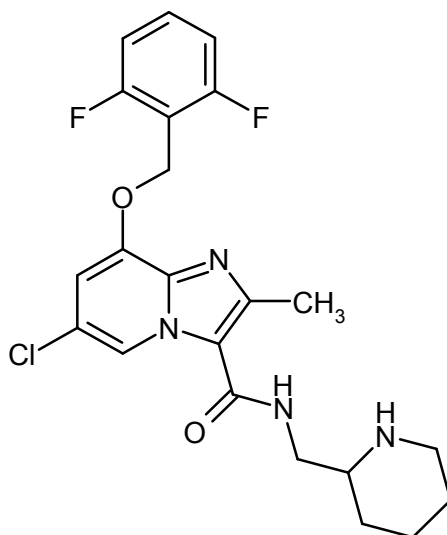
130 mg del Ejemplo 118 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: enantiómero A: 65 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 10,35$  min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 191

5 *ent*-6-Cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(piperidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



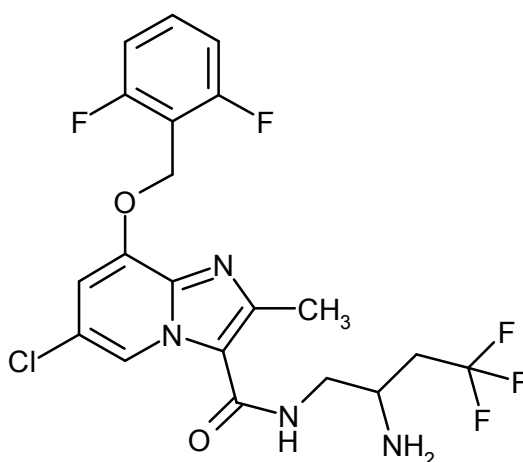
130 mg del Ejemplo 118 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

10 Rendimiento: enantiómero B: 66 mg (98% ee)

Enantiómero B:  $R_t = 11,67$  min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 192

15 *ent*-*N*-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



166 mg del Ejemplo 147 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 12 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó. El producto se purificó luego por medio de cromatografía en capa fina (fase móvil: diclorometano/metanol 10:1).

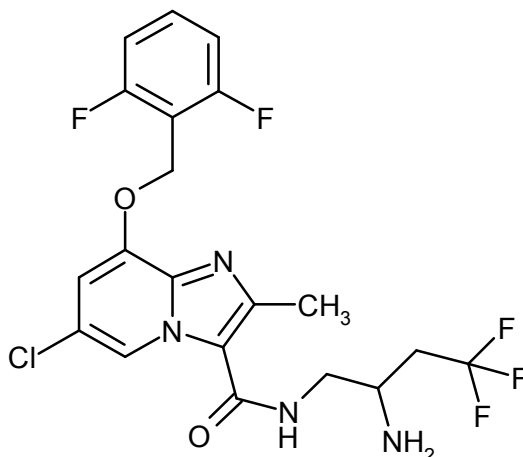
Rendimiento del enantiómero A: 23 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t = 5,63$  min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano,

50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### Ejemplo 193

*ent-N*-(2-Amino-4,4,4-trifluorobutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

166 mg del Ejemplo 147 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 12 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó. El producto se purificó luego por medio de cromatografía en capa fina (fase móvil: diclorometano/metanol 10:1).

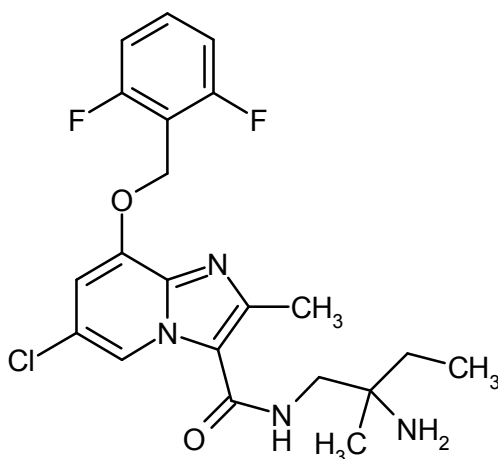
10

Rendimiento: enantiómero B: 22 mg (99% ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 6,13 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

### 15 Ejemplo 194

*ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



20

190 mg del Ejemplo 157 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.

25

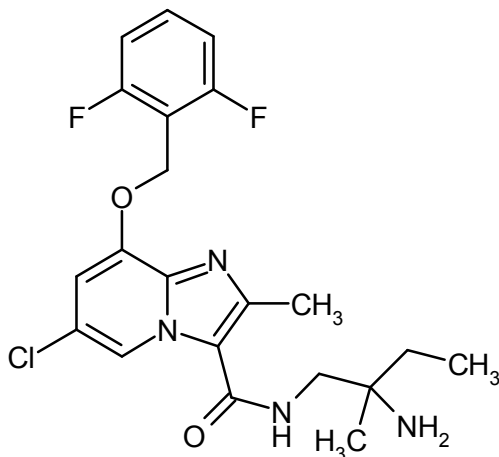
Rendimiento: enantiómero A: 54 mg (98% ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 8,39 min [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 35 °C, detección: 250 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (436 nm, 19,8 °C) = -3,2° (c = 0,0044 g/ml, acetonitrilo)

**Ejemplo 195**

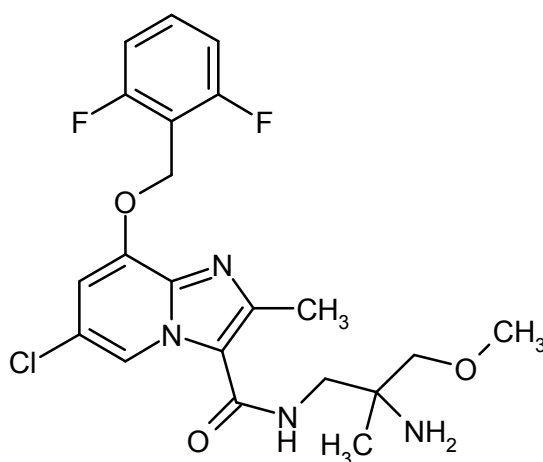
*ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 5 190 mg del Ejemplo 157 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.
- 10 Rendimiento: enantiómero B: 71 mg (90% ee)  
Enantiómero B:  $R_t$  = 9,04 min [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 35 °C, detección: 250 nm].

**Ejemplo 196**

- 15 *ent-N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

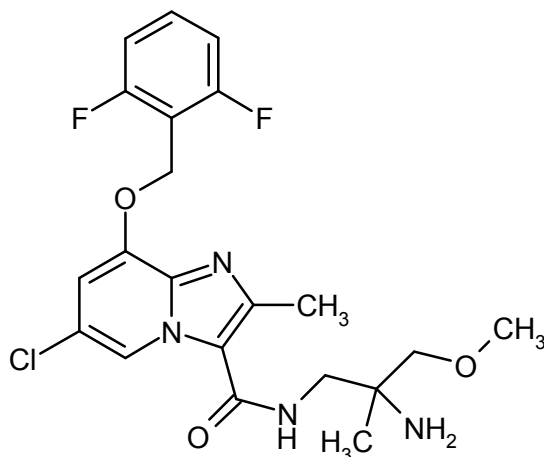


- 20 218 mg del Ejemplo 159 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron en hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.
- Rendimiento: enantiómero A: 136 mg (99% ee)  
Enantiómero A:  $R_t$  = 7,68 min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 270 nm].

**Ejemplo 197**

*ent-N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

(enantiómero B)



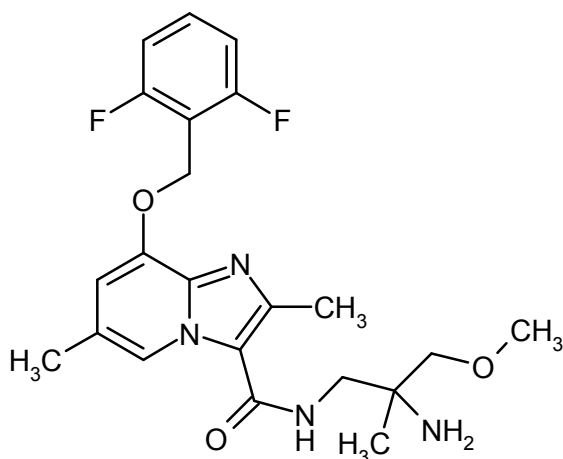
218 mg del Ejemplo 159 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.

Rendimiento del enantiómero B: 60 mg (98% ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 10,17 min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 270 nm].

### Ejemplo 198

*ent-N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



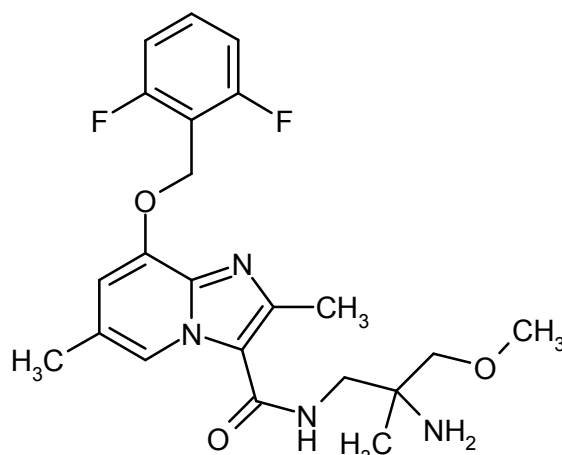
200 mg del Ejemplo 166 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 12 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se mezclaron con aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.

Rendimiento: enantiómero A: 112 mg (99% ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 7,31 min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 45 °C, detección: 235 nm].

### Ejemplo 199

*ent-N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



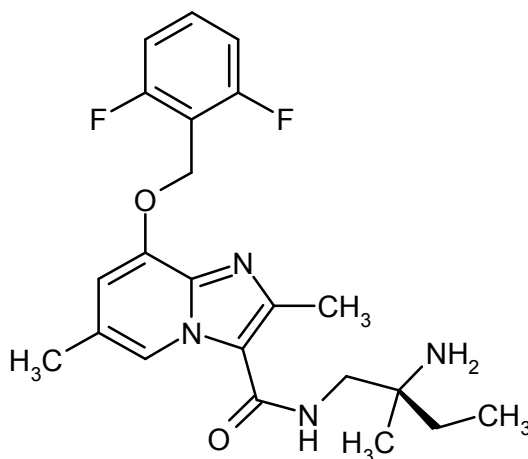
200 mg del Ejemplo 166 se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 12 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La mezcla se congeló y se liofilizó.

Rendimiento: enantiómero B: 50 mg (98% ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 10,00 min [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 45 °C, detección: 235 nm].

## 10 Ejemplo 200

*ent-N*-[(2S)-Amino-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



Sometidos a ligero calentamiento, se disolvieron 3,55 g (6,45 mmol) de *ent*-bencil-{1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato (enantiómero A) Ejemplo 276A en 70 ml de etanol y se añadieron en atmósfera de argón 226 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (al 20%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se lavó bien con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 10/0,5). Esto dio 2,27 g del compuesto objetivo (85% d. t.; pureza del 99%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,62 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 417 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,87 (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,31 - 1,39 (m, 2H), 1,43 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H, superpuesto con señal de DMSO), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

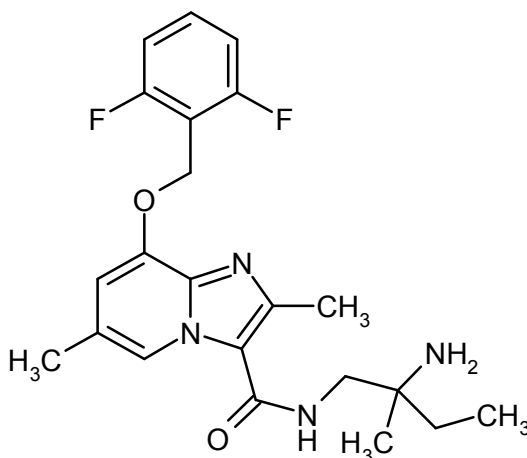
Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 20,0 °C) = -6,6° (c = 0,0044 g/ml, acetonitrilo)

Un análisis de la estructura por rayos X de monocristal confirmó para este enantiómero la configuración S.



**Ejemplo 201**

*ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5 Sometidos a ligero calentamiento, se disolvieron 2,10 g (3,66 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) Ejemplo 277A en 40 ml de etanol y se añadieron en atmósfera de argón 257 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (al 20%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a presión atmosférica a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se lavó bien con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 10/0,5). Esto dio 1,26 g del compuesto objetivo (82% d. t.; pureza del 99%).

10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

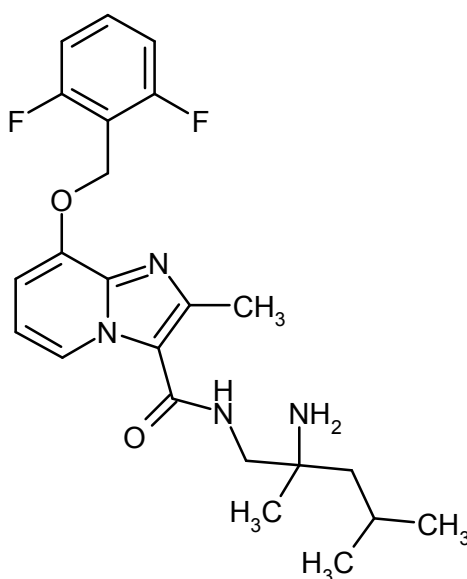
EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,31 - 1,39 (m, 2H), 1,49 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H, superpuesto con señal de DMSO), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 20, 1 °C) = +4,4° (c = 0,0044 g/ml, acetonitrilo)

**Ejemplo 202**

*rac-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 150 mg (0,47 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A se cargaron inicialmente en DMF (1,7 ml) y se añadieron 159 mg (0,50 mmol) de TBTU y 0,16 ml (1,41 mmol) de 4-metilmorfolina. Luego se añadieron 68 mg (0,52 mmol) de *rac*-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción

se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 6,1 mg (0,04 mmol) de rac-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y pocas gotas de metanol y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró. Esto dio 126 mg (61% d. t., pureza del 97%) del compuesto objetivo.

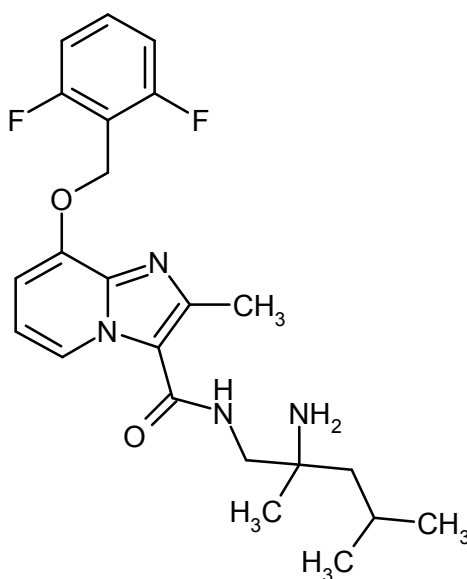
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 1,42 (s. a., 2H), 1,74 - 1,85 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,64 (d, 1H).

### Ejemplo 203

*ent-N*-(2-amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Enantiómero A)



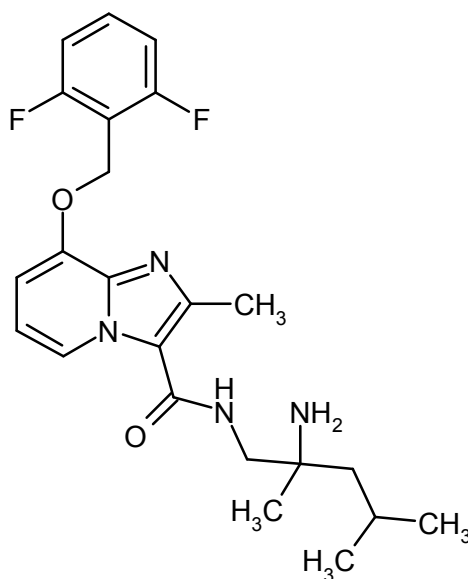
122 mg del Ejemplo 202 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Enantiómero A: rendimiento: 28 mg (100% ee)

$R_t = 8,71$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 204

*ent-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Enantiómero B)



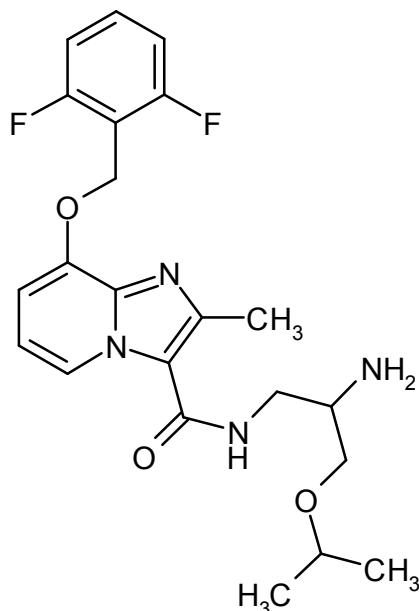
122 mg del Ejemplo 202 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ , detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30  $^{\circ}\text{C}$  de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se mezclaron con aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Enantiómero B: rendimiento: 68 mg (92% ee)

$R_t$  = 9,79 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}\text{C}$ ; detección: 220 nm].

### Ejemplo 205

*rac-N*-(2-Amino-3-isopropoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 95 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A en DMF (1,9 ml) se añadieron 125 mg (0,33 mmol) de HATU y 0,16 ml (0,90 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A -20  $^{\circ}\text{C}$ , 145 mg (0,54 mmol, 76% puro) de diclorhidrato de *rac*-3-isopropoxipropan-1,2-diamina del Ejemplo 224A en DMF (0,5 ml), a los que se habían añadido de antemano 0,31 ml (1,8 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y que se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadieron después lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla se diluyó después con agua / TFA y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró y luego se re-purificó por cromatografía en capa gruesa (diclorometano/metanol: 10:1). Esto dio 15 mg (12% d. t.) del compuesto objetivo.

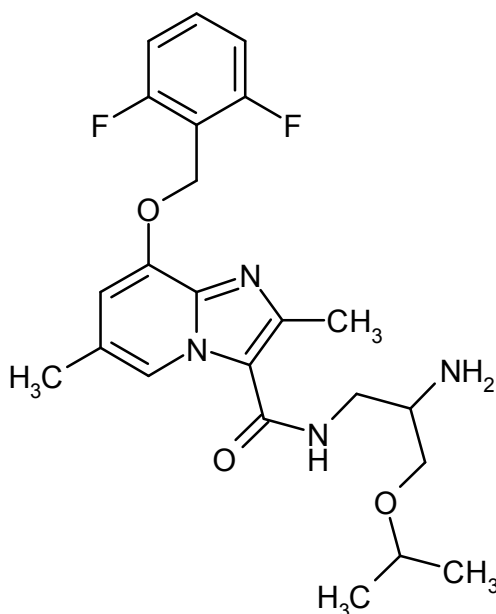
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min.

5 EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,10$  (d, 6H), 1,24 (s, 2H), 2,57 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 3,28 - 3,48 (m, 4H), 3,51 - 3,59 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,64 (d, 1H).

### Ejemplo 206

10 *rac-N*-(2-Amino-3-isopropoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 205. A partir de 11,2 mg (0,03 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y de 15,0 mg (0,05 mmol, 76% puro) de diclorhidrato de *rac*-3-isopropoxipropan-1,2-diamina del Ejemplo 224A se obtuvieron 1,6 mg (9,5% d. t.) del compuesto objetivo.

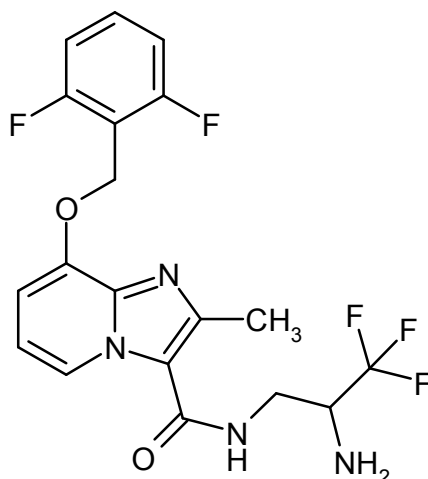
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,14$  (d, 6H), 1,25 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,54 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,44 - 3,66 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,53 (s, 1H).

### Ejemplo 207

*rac-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 141. A partir de 400 mg (1,26 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 278 mg (1,38 mmol) de diclorhidrato de rac-1-(trifluorometil)-etilen-1,2-diamina se obtuvieron 340 mg (63% d. t.) del compuesto objetivo.

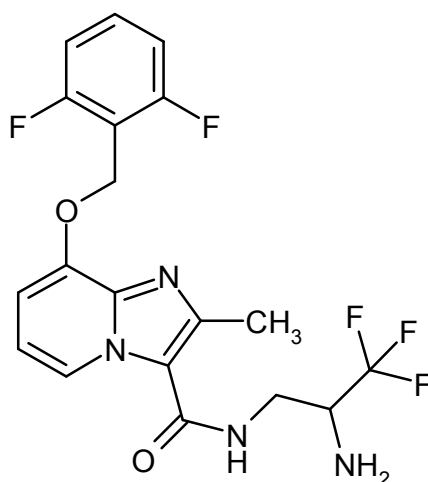
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,70$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,55$  (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,49 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,89 - 4,10 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,71 (d, 1H).

#### Ejemplo 208

*ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



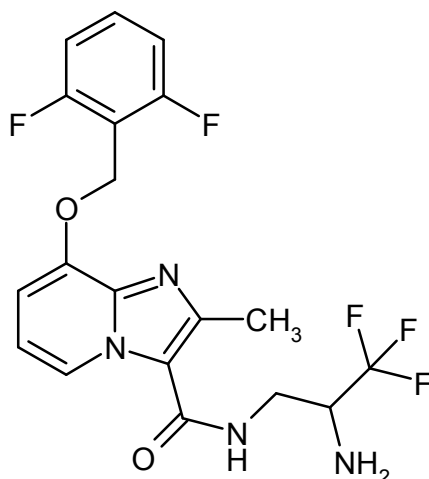
464 mg del Ejemplo 207 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 120 mg (100% ee)

$R_t = 8,87$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 209

*ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



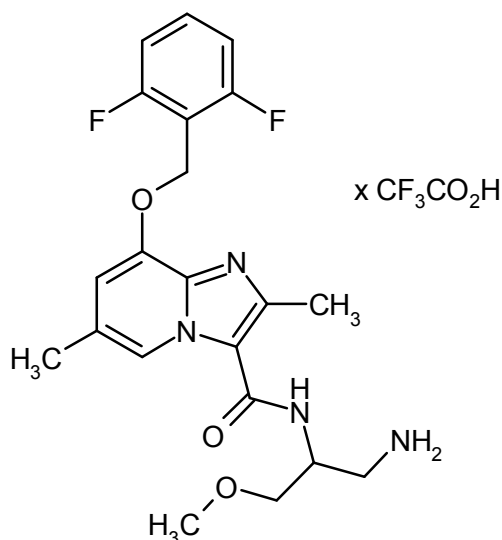
464 mg del Ejemplo 207 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

5 Enantiómero B: rendimiento: 122 mg (92,6% ee)

$R_t$  = 10,05 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 210

10 Trifluoroacetato de *ent*-*N*-(1-amino-3-metoxipropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



En atmósfera de argón, 100 mg (0,18 mmol) de *ent*-bencil-2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-metoxipropanil]carbamato, preparado según el procedimiento de trabajo representativo 3 (usando los Ejemplos 21A y 248A) se cargaron inicialmente en etanol (1,3 ml) y se añadieron 19,2 mg (0,02 mmol, al 10%) de paladio sobre carbono activo y 0,37 ml (3,62 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo. La solución de reacción, enfriada hasta temperatura ambiente, se filtró por filtro Millipore®, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró, luego se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 24 mg (22% d. t., pureza del 90%) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t$  = 0,59 min

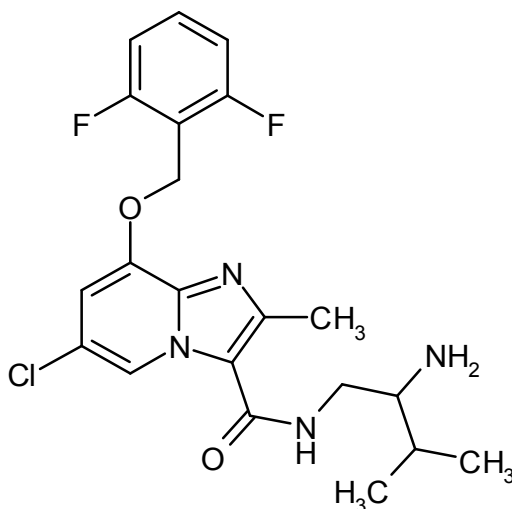
EM (ESIpos):  $m/z$  = 419 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,36 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 3,06 - 3,17 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,47 - 3,54 (m, 2H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 1H), 7,21

- 7,39 (m, 2H), 7,61 (quint, 1H), 7,83 - 8,00 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

### Ejemplo 211

*ent-N*-(2-Amino-3-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



5

124 mg (0,23 mmol) de {1-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo del Ejemplo 228A se cargaron inicialmente en 1,16 ml (2,31 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 N/éter dietílico y se agitaron durante 3,5 h a temperatura ambiente. Luego se concentró la solución de reacción. Se añadieron al residuo acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 89 mg (87% d. t., pureza del 99%) del compuesto del título.

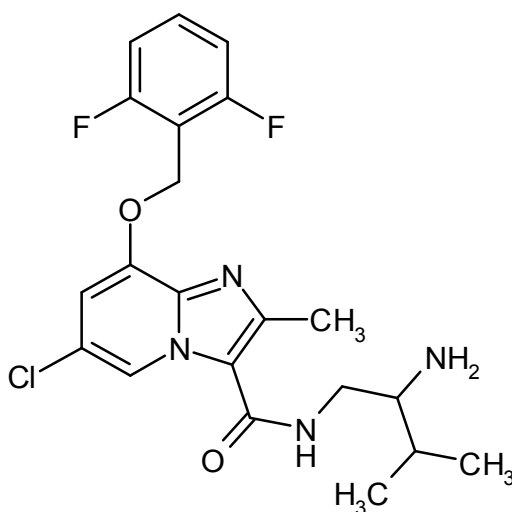
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,57 - 1,68 (m, 1H), 1,86 - 2,24 (s. a., 2H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 3,05 - 3,14 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,61 (quint, 1H), 7,72 - 7,88 (s. a., 1H), 8,78 (d, 1H).

### Ejemplo 212

20 *ent-N*-(2-Amino-3-metilbutil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



La preparación y la purificación (uso de diclorometano para elaboración) del compuesto del título se realizó de modo análogo al Ejemplo 211. A partir de 122 mg (0,23 mmol) de {1-[(6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-

a]piridin-3-il]carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il]carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B) Ejemplo 229A se obtuvieron 81 mg (81% d. t., pureza del 99%) del compuesto del título.

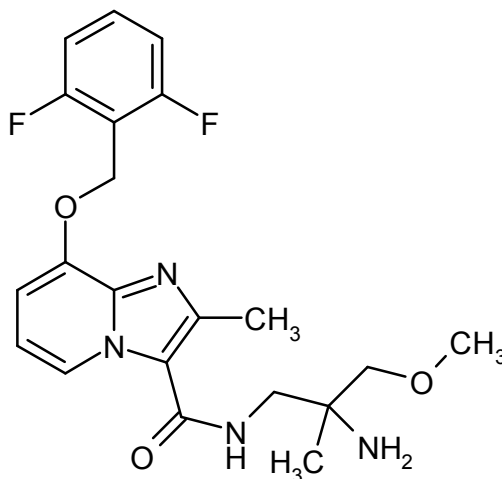
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,73$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (d, 3H), 0,91 (d, 1H), 1,45 - 1,78 (m, 3H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 7,71 - 7,88 (s. a., 1H), 8,78 (d, 1H).

### Ejemplo 213

*rac*-*N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10 180 mg (0,57 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A, 237 mg (0,62 mmol) de HATU y 0,30 ml (1,70 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 3,6 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 74 mg (0,62 mmol) de *rac*-3-metoxi-2-metilpropan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 136 mg (56% d. t., pureza del 98%) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min

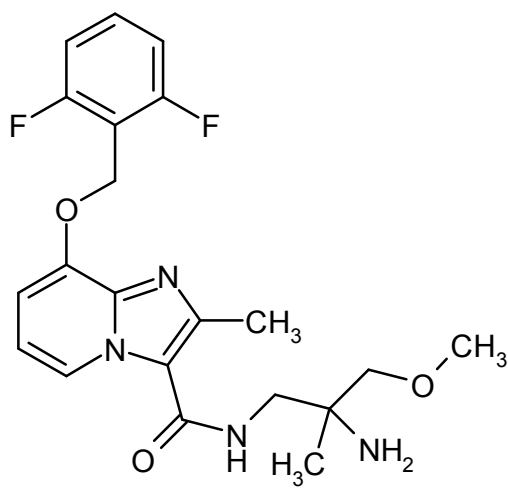
EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,00$  (s, 3H), 1,53 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 3,24 - 3,32 (m, 5H; superpuesto con señal de disolvente), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,59 (quint, 2H), 8,69 (d, 1H).

### 25 Ejemplo 214

*ent*-*N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)





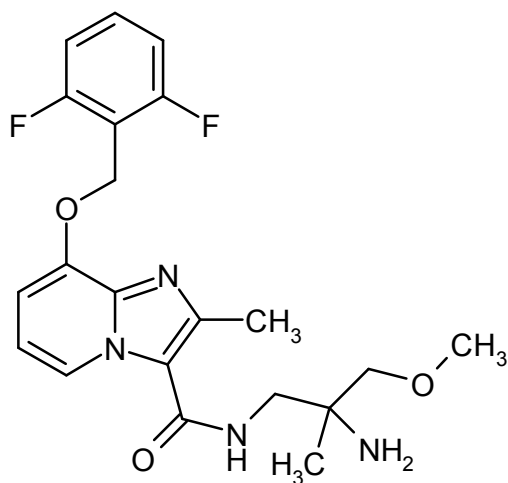
130 mg del Ejemplo 213 se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quiral [columna: Phenomenex Amylose II, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

5 Enantiómero A: rendimiento: 32,4 mg (100% ee)

$R_t$  = 5,89 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 215

10 *ent-N*-(2-Amino-3-metoxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



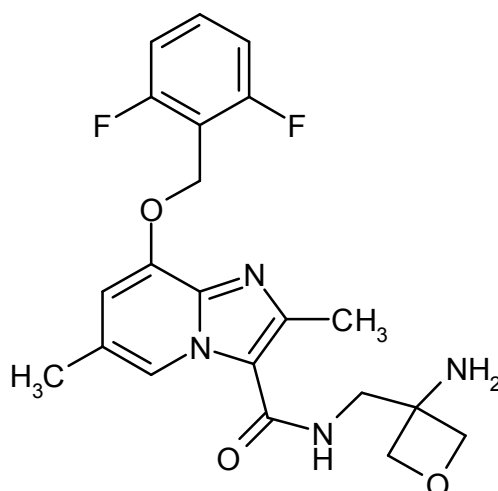
130 mg del Ejemplo 213 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Phenomenex Amylose II, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

15 Enantiómero B: rendimiento: 79,5 mg (100% ee)

$R_t$  = 8,01 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 216

*N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 205. A partir de 45 mg (0,14 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y 95 mg (0,41 mmol, 75% puro) de diclorhidrato de 3-(aminometil)oxetan-3-amina del Ejemplo 226A. Después de una purificación adicional [columna: XBridge C18, 5  $\mu$ m, 150 x 19 mm, fase móvil: 32% de agua, 60% de metanol + 8% de amoníaco en agua al 1%, caudal: 25 ml/min; 25  $^{\circ}$ C, detección: 210 nm] se obtuvieron 21 mg (37% d. t., pureza del 100%) del compuesto objetivo.

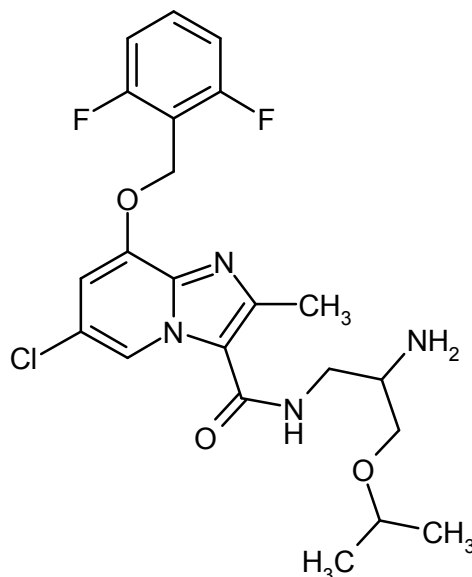
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,63 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 417 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), [señal adicional bajo pico de DMSO].

### Ejemplo 217

*rac-N*-(2-Amino-3-isopropoxipropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

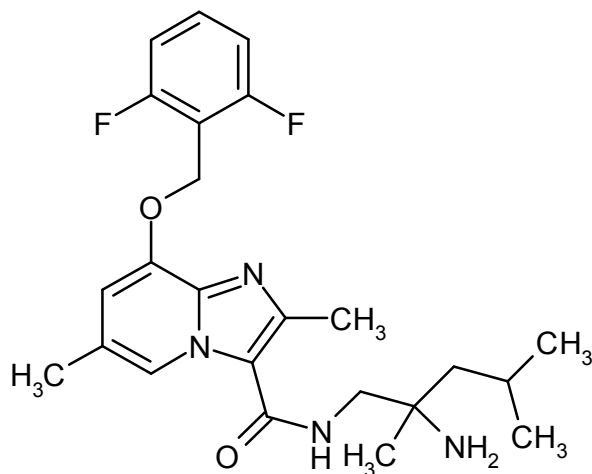


La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 205. A partir de 11,9 mg (0,03 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A y 15,0 mg (0,06 mmol, 76% puro) de diclorhidrato de *rac*-3-isopropoxipropan-1,2-diamina del Ejemplo 224A se obtuvieron 1,9 mg (11% d. t., pureza del 90%) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,76 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 467 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,14 (d, 6H), 1,23 - 1,28 (m, 2H), 2,55 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,41 - 3,56 (m, 4H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 8,80 (d, 1H).

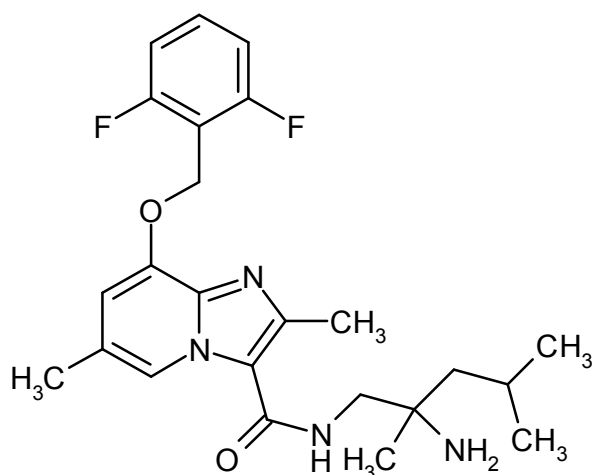
**Ejemplo 218***rac-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

5 La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 202. A partir de 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y de 65 mg (0,50 mmol) de *rac*-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina se obtuvieron 155 mg (73% d. t., pureza del 95%) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89 - 0,96$  (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 2H), 1,67 (s. a., 2H), 1,74 - 1,85 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s. a., 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

**Ejemplo 219***ent-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

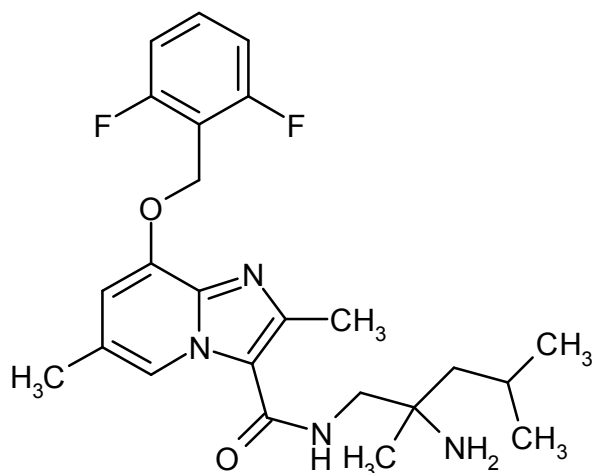
155 mg del Ejemplo 218 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

20 Enantiómero A: rendimiento: 37 mg (100% ee)

$R_t = 11,40$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 220***ent-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

25



155 mg del Ejemplo 218 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

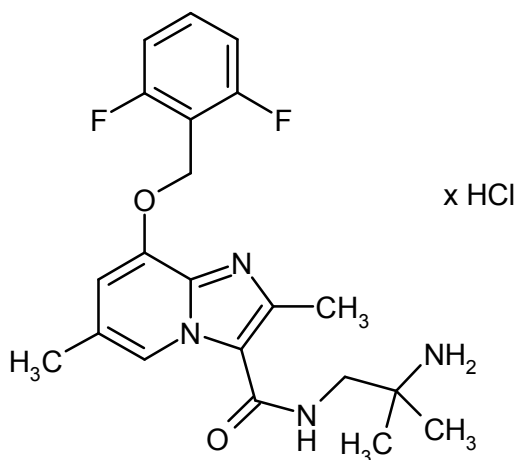
5 Enantiómero B: rendimiento: 79 mg (93% ee)

$R_t$  = 12,56 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 19,6°C) = +17,7° (c = 0,005 g/ml, acetonitrilo)

#### Ejemplo 221

10 Clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



200 mg (0,50 mmol) de *N*-(2-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida Ejemplo 74 se cargaron inicialmente en 4 ml de éter dietílico, se añadieron 0,26 ml (0,52 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 217 mg (98,5% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

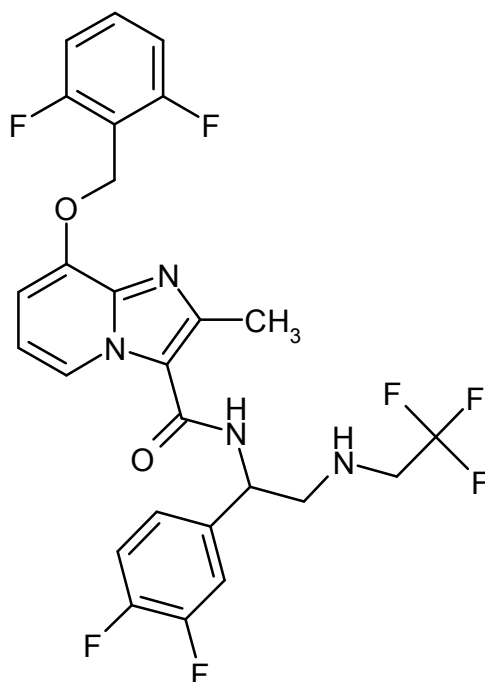
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t$  = 0,57 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 403 (M-HCl+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,24 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,55 (s. a., 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,42 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,15 (s. a., 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

#### Ejemplo 222

20 *ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-*N*-{1-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



100 mg (0,21 mmol) de *N*-[2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 13 se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, se añadieron 35  $\mu$ l (0,21 mmol) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato, 59 mg (0,42 mmol) de carbonato de potasio y 3,5 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de agua y la solución de reacción se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua con gradiente de ácido fórmico al 0,5%). Las fracciones de producto se concentraron casi hasta sequedad, se añadió 1 ml de terc-butanol y la mezcla se liofilizó durante la noche. Esto dio 18 mg (14% d. t., pureza del 91%) del compuesto objetivo.

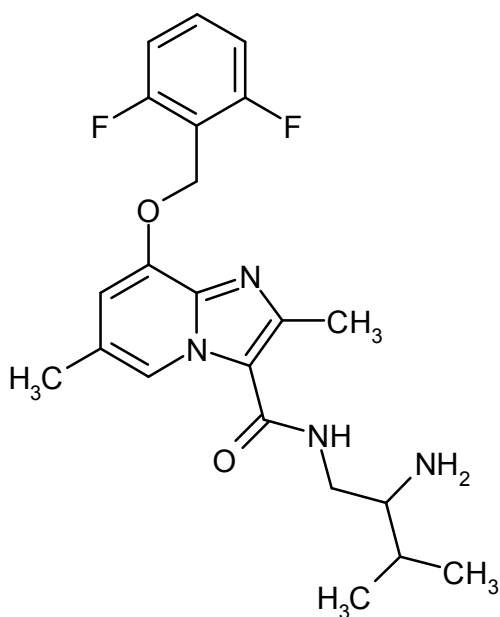
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,05$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,57$  (s, 3H), 2,89 - 3,08 (m, 2H), 5,09 - 5,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 3H), 7,36 - 7,46 (m, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), [señales adicionales escondidas bajo los picos de disolventes].

### Ejemplo 223

*ent-N*-(2-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



88 mg (0,17 mmol) de *ent*-*tert*-butil-1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il]carbamato (enantiómero A) Ejemplo 231A en 0,85 ml 2 N ácido clorhídrico/éter dietílico se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 64 mg (88% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

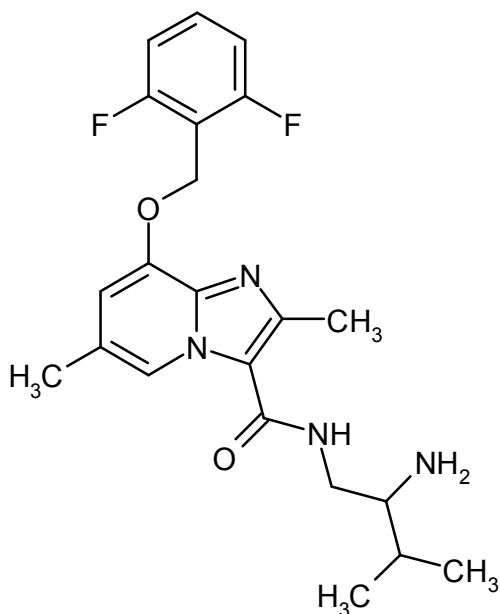
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,62$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,39 - 1,56 (s. a., 2H), 1,56 - 1,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,49 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

#### Ejemplo 224

*ent*-*N*-(2-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



15

La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 223. A partir de 92 mg (0,18 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-metilbutan-2-il]carbamato de *ent*-*tert*-butilo (enantiómero B) Ejemplo 232A, se obtuvieron 67 mg (88% d. t., pureza

del 98%) del compuesto objetivo.

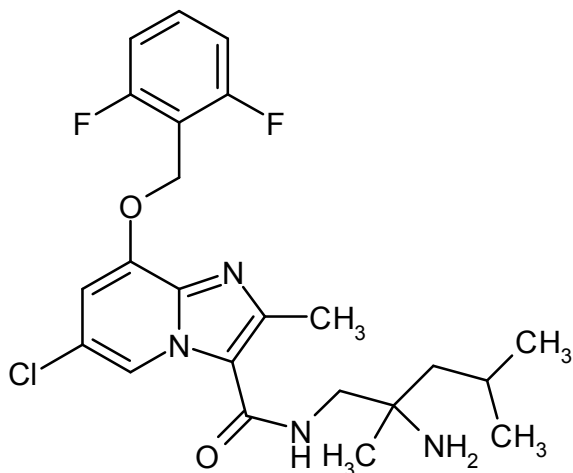
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,64$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (d, 3H),  $0,92$  (d, 3H),  $1,19 - 1,30$  (s. a., 2H),  $1,55 - 1,69$  (m, 2H),  $2,31$  (s, 3H),  $2,60 - 2,68$  (m, 1H),  $3,02 - 3,11$  (m, 1H),  $3,39 - 3,46$  (m, 1H),  $5,28$  (s, 2H),  $6,91$  (s, 1H),  $7,20 - 7,28$  (m, 2H),  $7,55 - 7,64$  (m, 1H),  $7,67 - 7,73$  (m, 1H),  $8,48$  (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

### Ejemplo 225

*rac-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 A 150 mg (0,43 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A, 143 mg (0,45 mmol) de TBTU y 0,19 ml (1,70 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (1,5 ml) se añadieron 61 mg (0,47 mmol) de *rac*-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 162 mg (79% d. t., pureza del 96%) del compuesto objetivo.

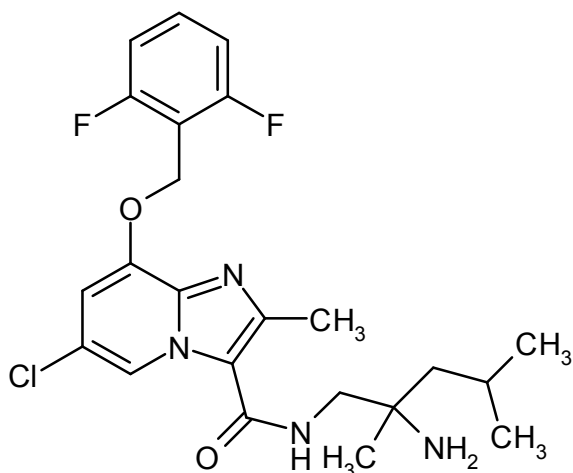
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,75$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,91$  (d, 3H),  $0,94$  (d, 3H),  $1,02$  (s, 3H),  $1,20 - 1,33$  (m, 2H),  $1,35 - 1,55$  (s. a., 2H),  $1,73 - 1,85$  (m, 1H),  $2,55$  (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO),  $3,21$  (c, 2H),  $5,35$  (s, 2H),  $7,20$  (d, 1H),  $7,22 - 7,29$  (m, 2H),  $7,57 - 7,65$  (m, 1H),  $7,67 - 7,80$  (s. a., 1H),  $8,76$  (d, 1H).

### Ejemplo 226

25 *ent-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



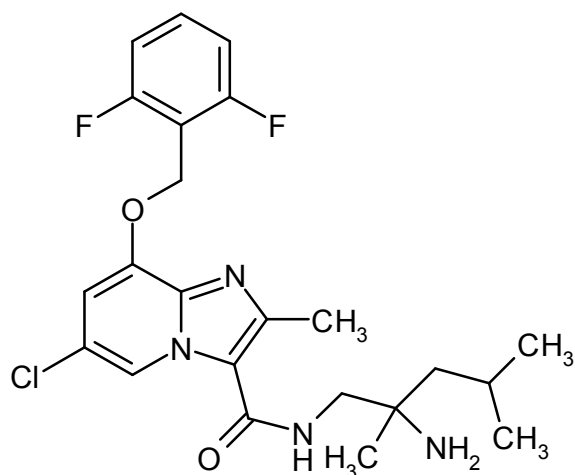
155 mg del Ejemplo 225 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 40 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se mezclaron con aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó. El producto se purificó luego por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/metanol: 20/1).

Enantiómero A: rendimiento: 18 mg (100% ee)

$R_t$  = 8,53 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 227

*ent-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



155 mg del Ejemplo 225 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 40 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó. El producto se purificó luego por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/metanol: 20/1).

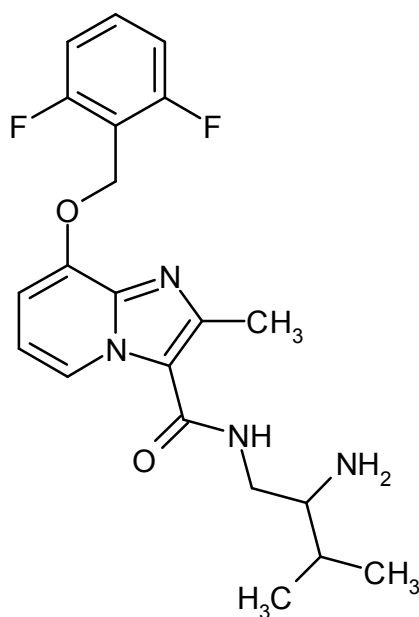
Enantiómero B: rendimiento: 31 mg (88% ee)

$R_t$  = 10,41 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 228

*ent-N*-(2-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



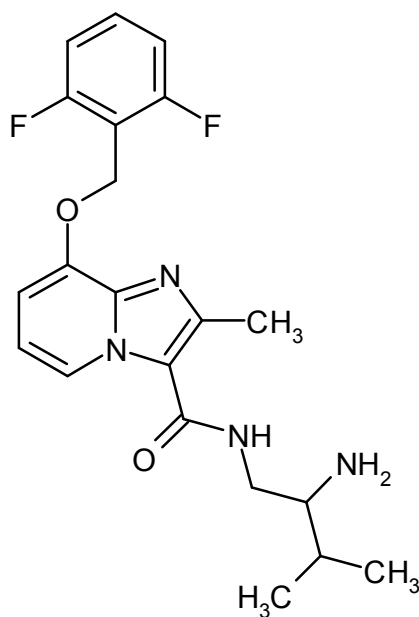


La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 223. A partir de 88 mg (0,18 mmol) de {1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino}-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero A) Ejemplo 234A se obtuvieron 64 mg (89% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

5 CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,61$  min  
 EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90$  (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,19 - 1,30 (s. a., 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 2,72 - 2,78 (m, 1H), 3,12 - 3,21 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H),  
 10 7,59 (quint, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

### Ejemplo 229

*ent*-N-(2-Amino-3-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



15 La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 223. A partir de 72 mg (0,14 mmol) de {1-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino}-3-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-terc-butilo (enantiómero B) Ejemplo 235A se obtuvieron 52 mg (88% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

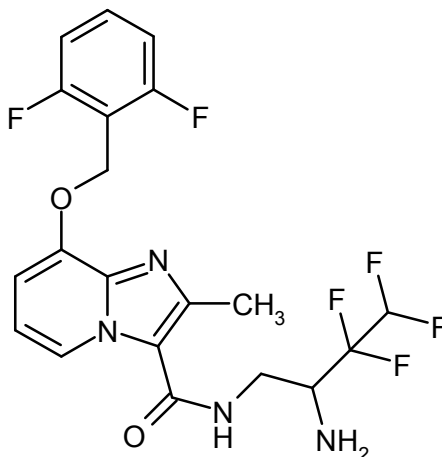
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,63$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 403 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,88 - 0,97$  (m, 6H), 1,19 - 1,29 (s. a., 2H), 1,64 - 1,76 (m, 1H), 2,73 - 2,80 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

### 5 Ejemplo 230

*rac-N*-(2-Amino-3,3,4,4-tetrafluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



400 mg (1,26 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A, 526 mg (1,38 mmol) de HATU y 1,1 ml (6,28 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en DMF (8,0 ml) se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 322 mg (1,38 mmol) de diclorhidrato de *rac*-1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-etilen-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se purificó directamente por medio de RP-HPLC preparativa (acetronitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%). Esto dio 283 mg (49% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

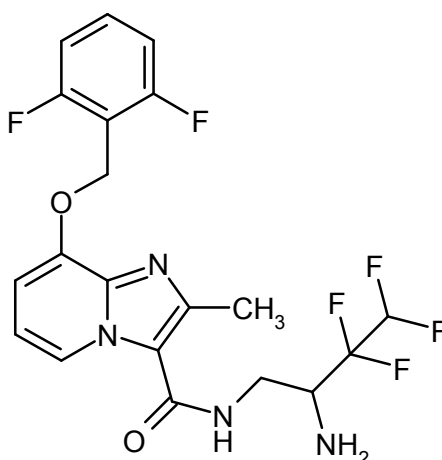
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,75$  min

15 EM (ESIpos):  $m/z = 461 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,56$  (s, 3H; superpuesto por la señal de DMSO), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 3,52 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,68 (tt, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,71 (d, 1H).

### Ejemplo 231

20 *ent-N*-(2-Amino-3,3,4,4-tetrafluorobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



240 mg del Ejemplo 230 se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 230 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 91,6 mg (100% ee)

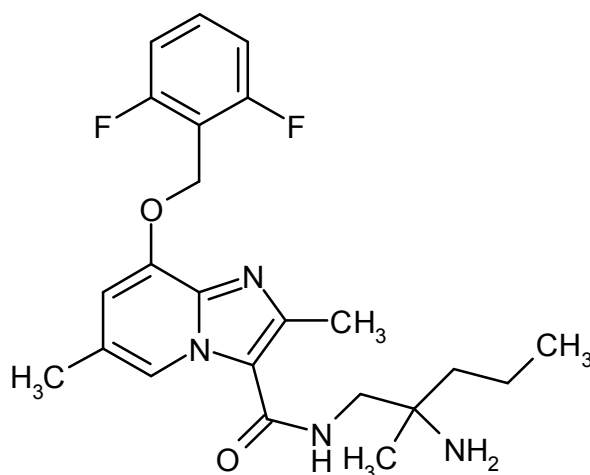
$R_t = 9,18$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de

dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

5 Enantiómero A se re-purificó por medio de RP-HPLC (acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%). La fracción de producto no contaminada se purificó una vez más [columna: Sunfire C18, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvil: 55% de agua, 45% de acetonitrilo, caudal: 25 ml/min; 25 °C, detección: 210 nm]. Esto dio 48,5 mg (pureza del 99%) del compuesto objetivo.

### Ejemplo 232

*rac-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 A 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 203 mg (0,63 mmol) de TBTU y 0,27 ml (2,41 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (2,1 ml) se añadieron 77 mg (0,66 mmol) de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se mezcló con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 199 mg (76% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

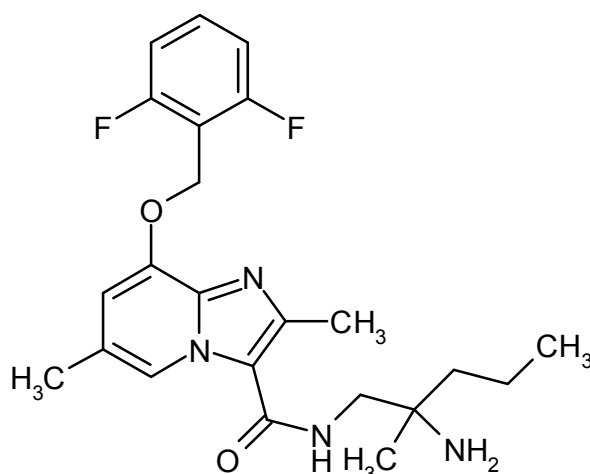
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

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

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 4H), 1,43 - 1,67 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

### Ejemplo 233

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



25

195 mg del Ejemplo 232 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. El producto luego se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

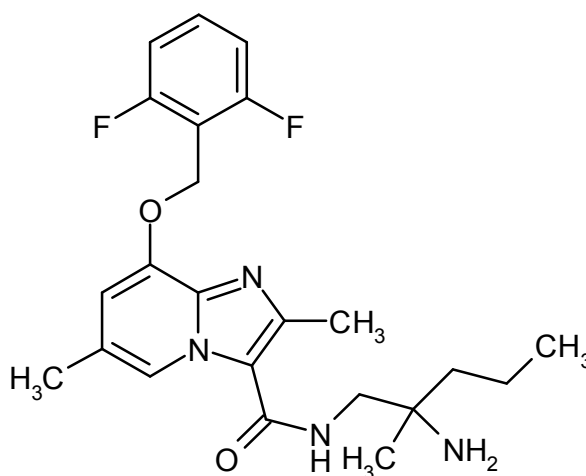
Enantiómero A: rendimiento: 63 mg (99% ee)

$R_t$  = 4,32 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 19,9°C) = +31,8° (c = 0,005 g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 234

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



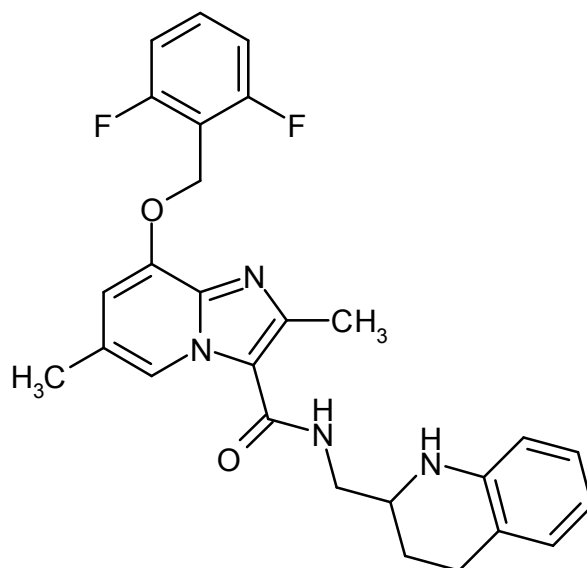
195 mg del Ejemplo 232 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 60% de isohexano, 40% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. El producto luego se re-purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

Enantiómero B: rendimiento: 64 mg (89% ee)

$R_t$  = 5,09 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 235

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



182 mg (0,32 mmol) de 2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-terc-butilo del Ejemplo 240A se cargaron inicialmente en 5 ml de éter dietílico y 1,58 ml (3,16 mmol) de 2 N ácido clorhídrico/éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió 1 ml (2 mmol) de 2 N ácido clorhídrico/éter dietílico y la agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración y la torta del filtro se lavó con éter dietílico. El sólido se aceptó en diclorometano y una cantidad muy pequeña de metanol y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró y se secó a alto vacío. Esto dio 140 mg (91% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

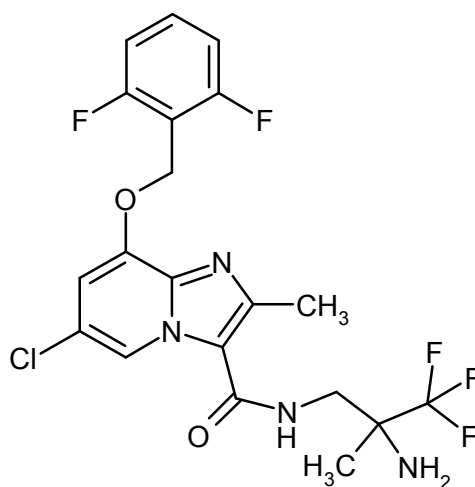
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,01$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,55 - 1,67$  (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

### Ejemplo 236

*rac*-N-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 225. A partir de 200 mg (0,57 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A y 111 mg (0,62 mmol) de clorhidrato de *rac*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 246A se obtuvieron 211 mg (74% d. t., pureza del 95%) del compuesto objetivo.

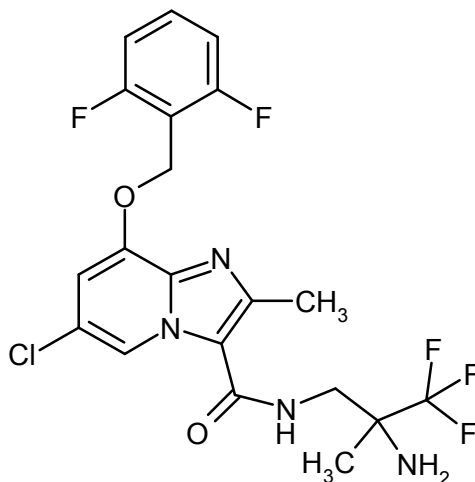
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,98$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 477 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,23$  (s, 3H), 2,55 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,47 - 3,64 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 3H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 8,76 (d, 1H).

### Ejemplo 237

- 5 *ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



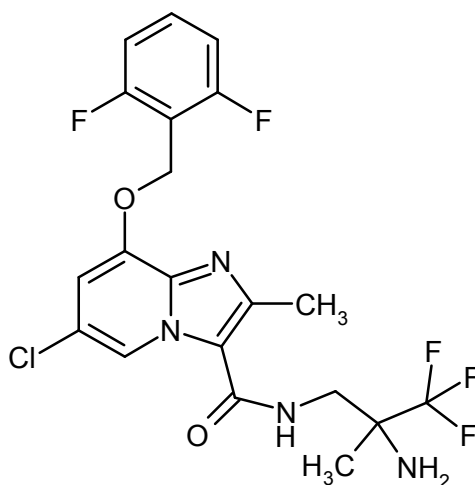
10 204 mg del Ejemplo 236 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 17 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Enantiómero A: rendimiento: 50 mg (99% ee)

15  $R_t = 9,71$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 238

*ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



20 204 mg del Ejemplo 236 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 17 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se mezclaron con aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se

25

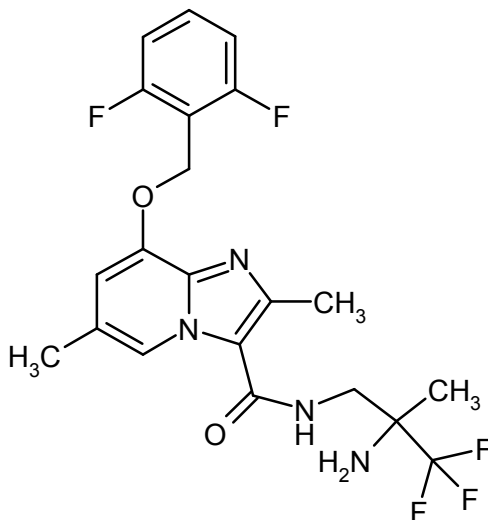
congeló y se liofilizó.

Enantiómero B: rendimiento: 69 mg (91% ee)

$R_t = 11,21$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

## 5 Ejemplo 239

*rac-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 A 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 203 mg (0,63 mmol) de TBTU y 0,27 ml (2,41 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (2,1 ml) se añadieron 118 mg (0,66 mmol) de clorhidrato de *rac*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 246A y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. 50 mg (0,28 mmol) de clorhidrato de *rac*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 246A se añadieron a la mezcla de reacción y se siguió agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 219 mg (79% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

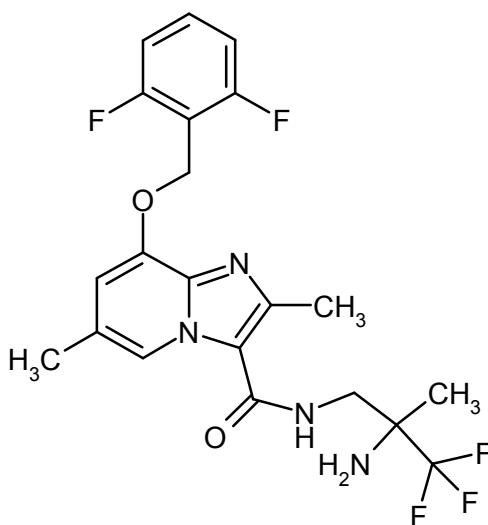
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,79$  min

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

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,19$  (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de DMSO), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,48 (s, 1H).

## Ejemplo 240

25 *ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



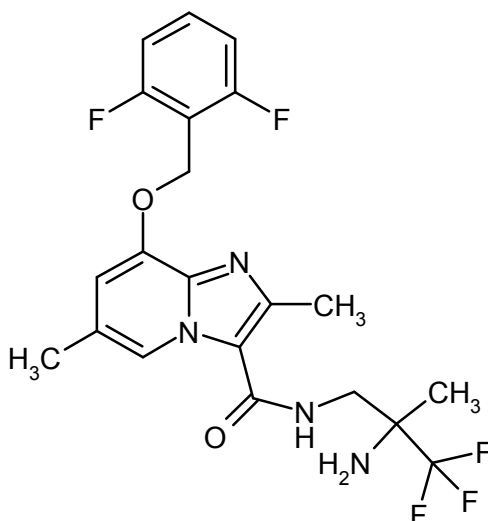
210 mg del Ejemplo 239 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de isopropanol; caudal: 20 ml/min; 23 °C, detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Enantiómero A: rendimiento: 63 mg (100% ee)

$R_t$  = 6,53 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 241

*ent-N*-(2-Amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



210 mg del Ejemplo 239 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 25% de isohexano, 75% de isopropanol; caudal: 20 ml/min; 23°C, detección: 210 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

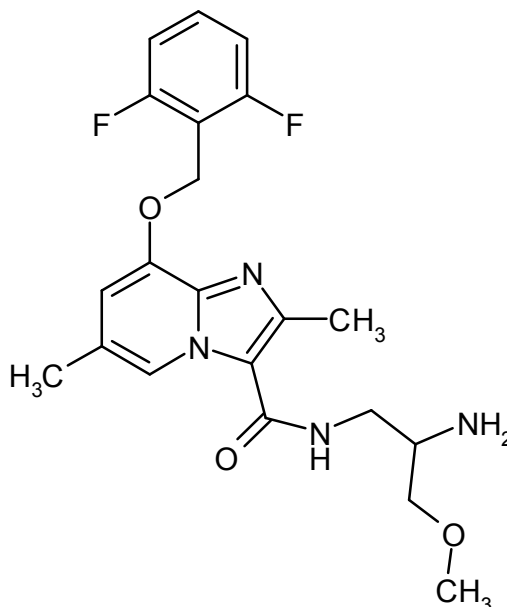
Enantiómero B: rendimiento: 50 mg (92% ee)

$R_t$  = 7,07 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].



**Ejemplo 242**

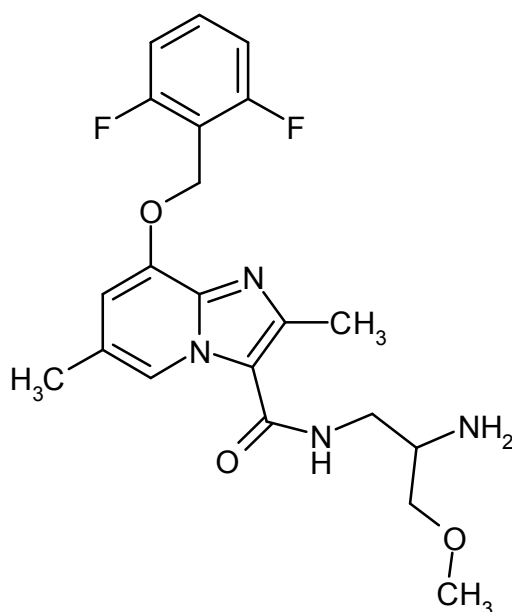
*ent-N*-(2-Amino-3-metoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 5 100 mg (0,29 mmol, 96% puro) 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente en DMF (1,84 ml), se añadieron 121 mg (0,32 mmol) de HATU y 0,15 ml (0,87 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. 72 mg (0,40 mmol) de diclorhidrato de *ent*-3-metoxipropan-1,2-diamina (enantiómero A) Ejemplo 249A se disolvieron en 0,48 ml de DMF, se mezclaron con 0,30 ml (1,73 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadió esta solución a -20 °C a la solución de reacción preparada de antemano y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. Al residuo se añadieron diclorometano/acetato de etilo y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano.
- 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 77 mg (63% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.
- 15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min  
EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,31$  (s, 3H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,38 - 3,44 (m, 2H; superpuesto con señal de agua), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de DMSO].

**Ejemplo 243**

- 25 *ent-N*-(2-Amino-3-metoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 242. A partir de 100 mg (0,29 mmol, 96% puro) 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y 72 mg (0,40 mmol) de diclorhidrato de ent-3-metoxipropan-1,2-diamina (enantiómero B) Ejemplo 250A se obtuvieron 63 mg (51% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

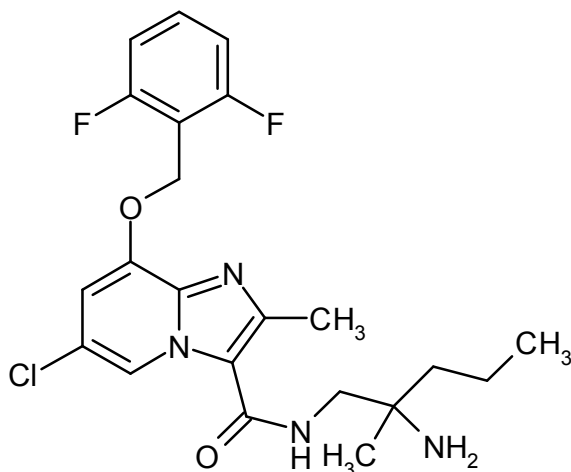
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,95 - 2,25$  (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 5H; superpuesto con señal de agua), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,49 (s, 1H).

#### Ejemplo 244

*rac-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 200 mg (0,57 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 16A se añadieron en DMF (2,0 ml) 191 mg (0,62 mmol) de TBTU y 0,25 ml (2,27 mmol) de 4-metilmorfolina y 72 mg (0,62 mmol) de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 36 mg (0,31 mmol) de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina y 0,06 ml (0,57 mmol) de 4-metilmorfolina y se siguió agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol: 10:1, luego diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 20:1). Esto dio 189 mg (73% d. t.,

pureza del 99%) del compuesto objetivo.

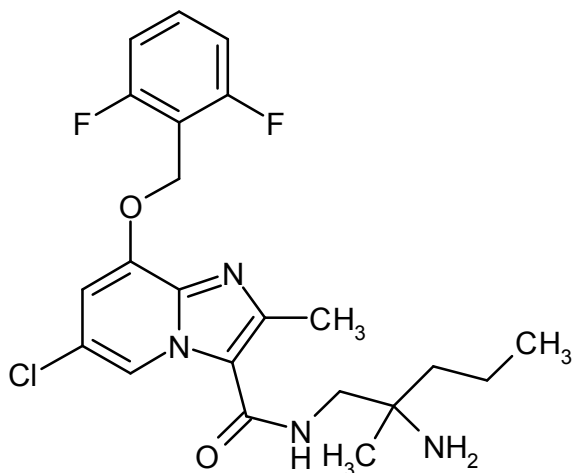
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83 - 0,89$  (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 4H), 1,52 - 1,88 (s. a., 2H), 2,55 (s, 3H; superpuesto con pico de DMSO), 3,15 - 3,26 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,67 - 7,82 (s. a., 1H), 8,76 (d, 1H).

### Ejemplo 245

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10

182 mg del Ejemplo 244 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 40 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño). Luego el producto se purificó

15

otra vez por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

20

Enantiómero A: rendimiento: 30 mg (88% ee)

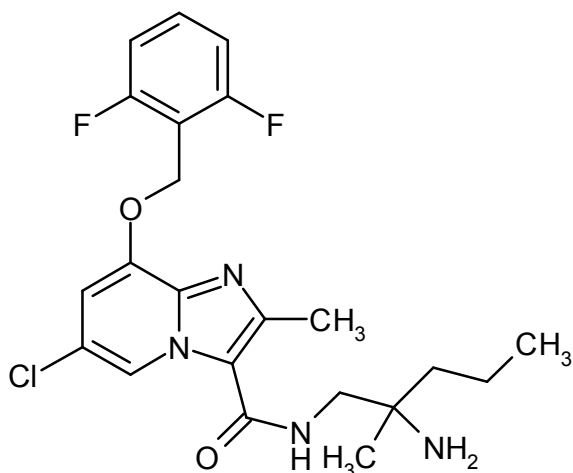
$R_t = 7,90$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 35 °C; detección: 220 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha]_D^{25}$  (589 nm, 19,7 °C) = -2,6° (c = 0,005 g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 246

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

25



182 mg del Ejemplo 244 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 40 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y se concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño). El producto se purificó

otra vez por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

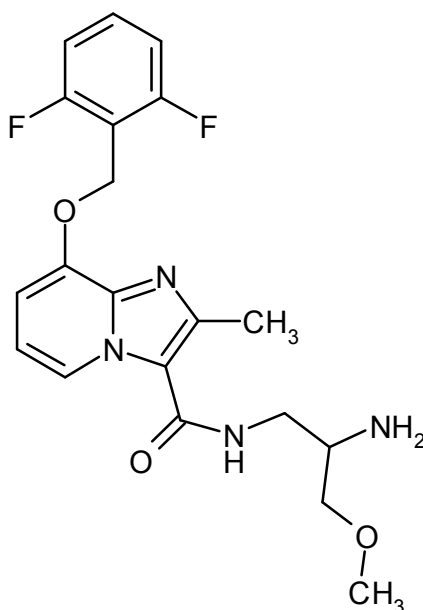
Enantiómero B: rendimiento: 24 mg (77% ee)

10  $R_t$  = 9,07 min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 35 °C; detección: 220 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (589 nm, 19,9°C) = +2,5° (c = 0,0048 g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 247

*ent-N*-(2-Amino-3-metoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15 La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 242. A partir de 100 mg (0,31 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 78 mg (0,44 mmol) de diclorhidrato de *ent*-3-metoxipropan-1,2-diamina (enantiómero A) del Ejemplo 249 A se obtuvieron 76 mg (59% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

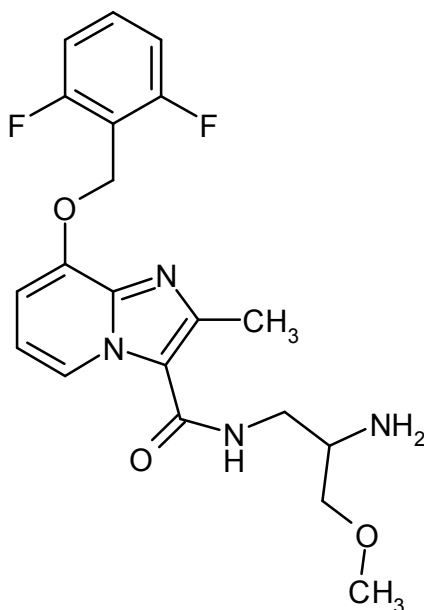
20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,62 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 405 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,57 - 1,87 (s. a., 2H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de DMSO), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 3,14 - 3,25 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 5H; superpuesto con señal de agua), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,65 (d, 1H).

### 25 Ejemplo 248

*ent-N*-(2-Amino-3-metoxipropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 242. A partir de 100 mg (0,31 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 78 mg (0,44 mmol) de diclorhidrato de ent-3-metoxipropan-1,2-diamina (enantiómero B) Ejemplo 250A se obtuvieron 72 mg (56% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

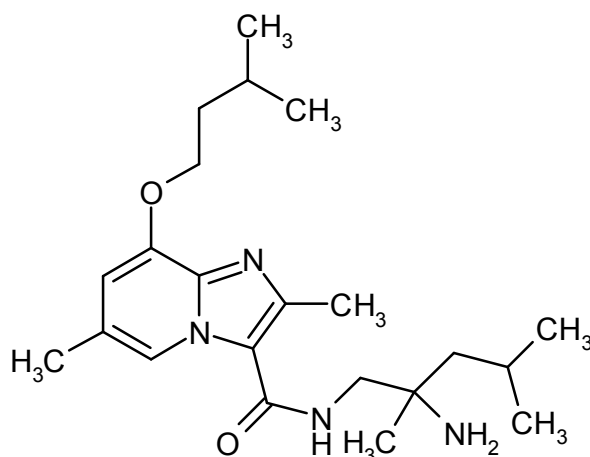
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,56 - 1,85$  (s. a., 2H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de DMSO), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 5H; superpuesto con señal de agua), 5,30 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,66 (d, 1H).

### Ejemplo 249

*rac-N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



175 mg (0,63 mmol) de 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 252A se cargaron inicialmente en DMF (2,2 ml), se añadieron 214 mg (0,67 mmol) de TBTU, 0,28 ml (2,53 mmol) de 4-metilmorfolina y 91 mg (0,70 mmol) de *rac*-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Después de concentración, al residuo se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 225 mg (90% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,62$  min

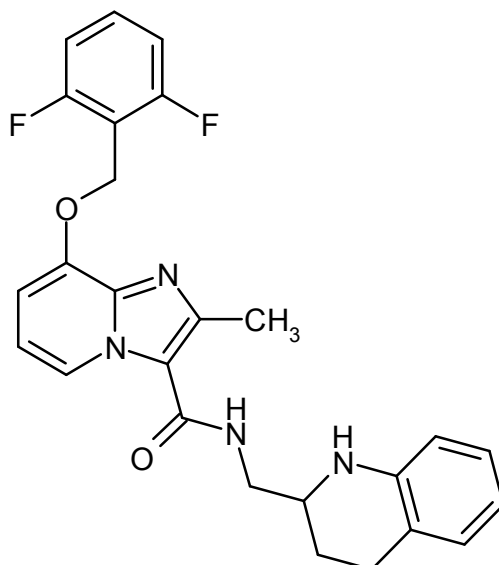
EM (ESIpos):  $m/z = 389$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,90 - 0,98$  (m, 12H), 1,07 (s, 3H), 1,25 - 1,38 (m, 2H), 1,65 - 1,73 (m, 2H),

1,75 - 1,88 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 8,42 (s, 1H).

### Ejemplo 250

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



5 La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 235. A partir de 190 mg (0,34 mmol) de 2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 253A se obtuvieron 149 mg (93% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

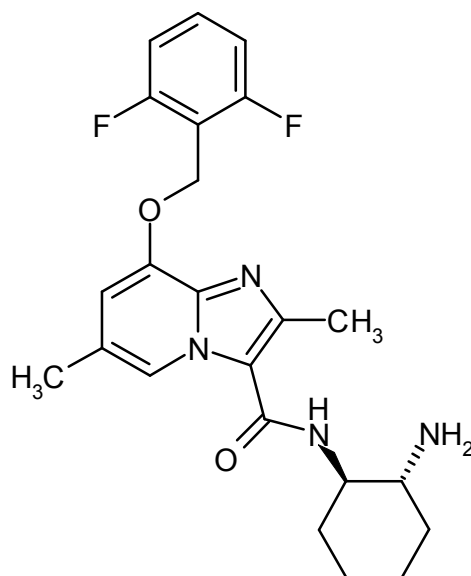
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,99$  min

10 EM (ESIpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,56 - 1,67$  (m, 1H), 1,86 - 1,95 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,70 - 5,77 (m, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), [señales adicionales bajo el pico de disolventes].

### Ejemplo 251

15 *ent*-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 235. A partir de 107 mg (0,2 mmol, 98% puro) *ent*-*tert*-butil-[(1*R*,2*R*)-2-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-

il)carbonil)amino]ciclohexil]carbamato del Ejemplo 254A se obtuvieron 83 mg (97% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

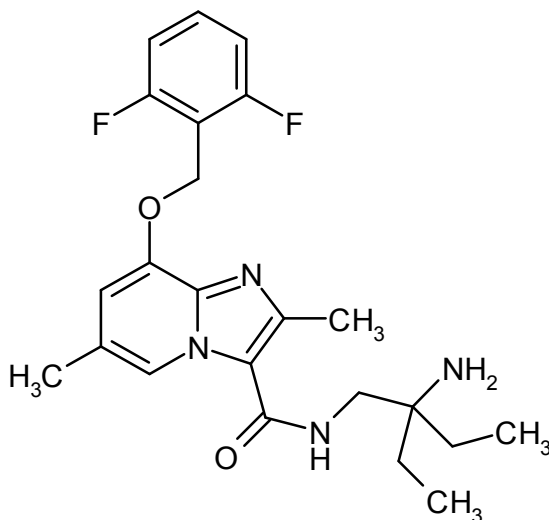
CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,59$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,08 - 1,35$  (m, 4H), 1,61 - 1,72 (m, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 1H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), [señales adicionales bajo el pico de disolventes].

### Ejemplo 252

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



10

A 100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 145 mg (0,45 mmol) de TBTU y 0,13 ml (1,20 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (1,9 ml) se añadieron 70 mg (0,60 mmol) de 2-etilbutan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Después de concentración, el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 110 mg (85% d. t., pureza del 100%) del compuesto objetivo.

15

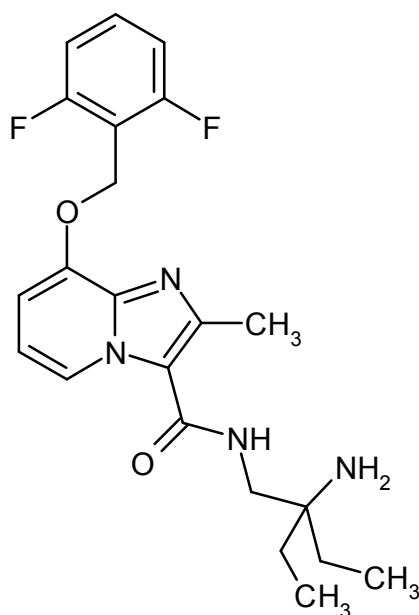
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82$  (t, 6H), 1,22 - 1,49 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de DMSO), 3,17 - 3,23 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

### Ejemplo 253

25 *N*-(2-Amino-2-etilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 252. A partir de 75 mg (0,24 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 41 mg (0,35 mmol) de 2-etilbutan-1,2-diamina se obtuvieron 73 mg (74% d. t., pureza del 99%) del compuesto objetivo.

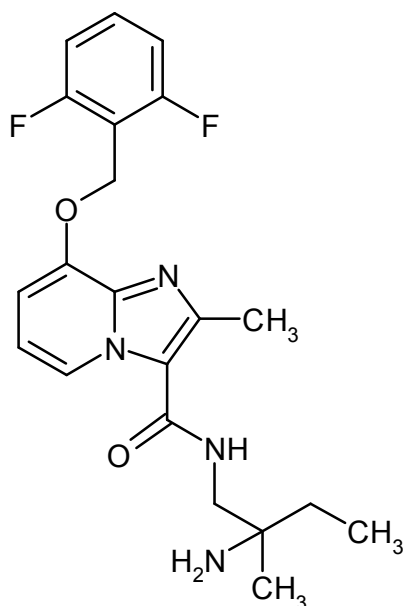
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83$  (t, 6H), 1,26 - 1,43 (m, 4H), 1,89 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,50 - 7,64 (m, 2H), 8,68 (d, 1H).

## 10 Ejemplo 254

*rac-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación y la purificación del compuesto del título se realizaron de modo análogo al Ejemplo 252. A partir de 120 mg (0,38 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 3A y 58 mg (0,57 mmol) de *rac*-2-metilbutan-1,2-diamina se obtuvieron 98 mg (63% d. t., pureza del 98%) del compuesto objetivo.

15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

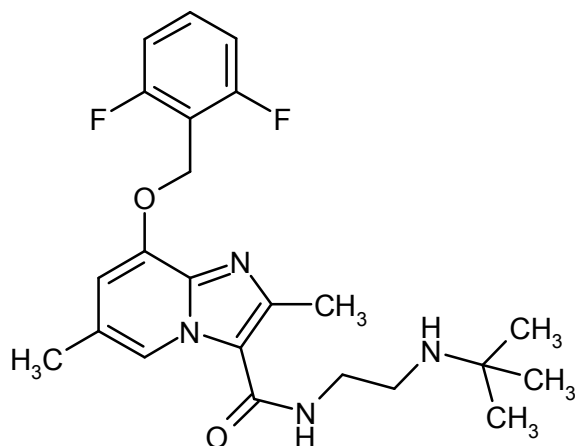
EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>



RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0,86 (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,28 - 1,39 (m, 2H), 1,40 - 1,49 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H; superpuesto con señal de DMSO), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 8,65 (d, 1H).

### Ejemplo 255

5 *N*-[2-(*terc*-Butilamino)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



70 mg (0,21 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 71 mg (0,22 mmol) de TBTU y 128 mg (1,26 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en DMF (0,74 ml), se mezclaron con 44 mg (0,23 mmol) de diclorhidrato de *N*-*terc*-butiletan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 22 mg (0,12 mmol) de diclorhidrato de *N*-*terc*-butiletan-1,2-diamina y 21 mg (0,21 mmol) de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con unas pocas gotas de agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (acetonitrilo/agua con adición del 0,1% de TFA) y las fracciones de producto se concentraron. Se añadió al residuo solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 78 mg (86% d. t., pureza del 96%) del compuesto objetivo.

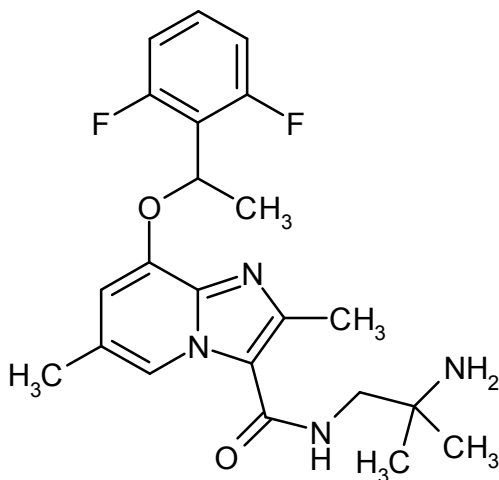
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,66 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 431 ( $M+H$ ) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,18 (s. a., 9H), 2,32 (s, 3H), 2,52 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 2,70-3,12 (s. a., 2H), 3,38-3,62 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,74 (s. a., 1H), 8,34 (s. a., 1H), 8,53 (s, 1H).

### Ejemplo 256

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpropil)-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



84 mg (0,24 mmol) de ácido *ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo

257A se cargaron inicialmente en DMF (1,54 ml), se mezclaron con 117 mg (0,36 mmol) de TBTU, 98 mg (0,97 mmol) de 4-metilmorfolina y 43 mg (0,49 mmol) de 2-metilpropan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) y la fracción del producto se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. El residuo se secó a alto vacío y luego se liofilizó.

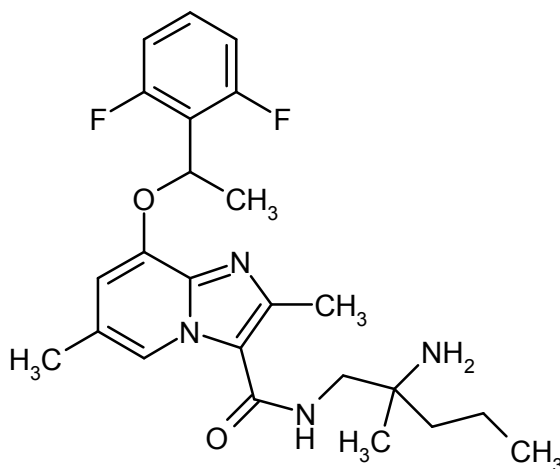
CL-EM (procedimiento 13):  $R_t = 1,48$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 1,61 - 1,74 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,19 (d, 2H), 6,20 (c, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,40 (s, 1H).

### Ejemplo 257

*N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 A 40 mg (0,12 mmol) de *ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 257A, 45 mg (0,14 mmol) de TBTU y 47 mg (0,46 mmol) de 4-metilmorfolina en DMF (0,77 ml) se añadieron 16 mg (0,14 mmol) de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas gotas de agua y la mezcla se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, se secaron a alto vacío y luego se liofilizaron. Esto dio 27,4 mg (52% d. t., pureza del 97%) del compuesto objetivo.

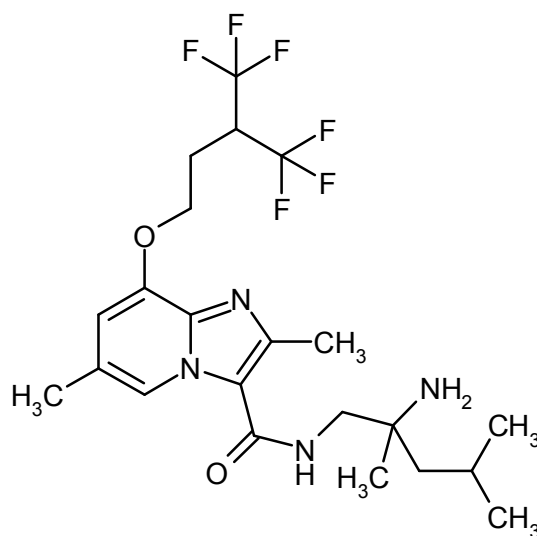
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,71$  min

25 EM (ESIpos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,22-1,39 (m, 4H), 1,48 (s. a., 2H), 1,78 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,13-3,26 (m, 2H), 6,20 (c, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 258

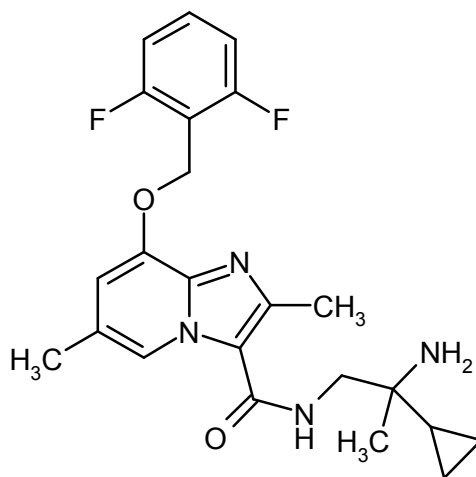
30 *rac*-*N*-(2-Amino-2,4-dimetilpentil)-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 A 10 mg (0,08 mmol) de *rac*-2,4-dimetilpentan-1,2-diamina se añadieron 31 mg (0,08 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 259A, disueltos en 0,3 ml DMF, 40 mg (0,104 mmol) de HATU, disueltos en 0,3 ml DMF y luego se añadieron 16 mg (0,16 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto objetivo se concentró por HPLC preparativa (procedimiento 12). Esto dio 10 mg (25% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,78$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 259

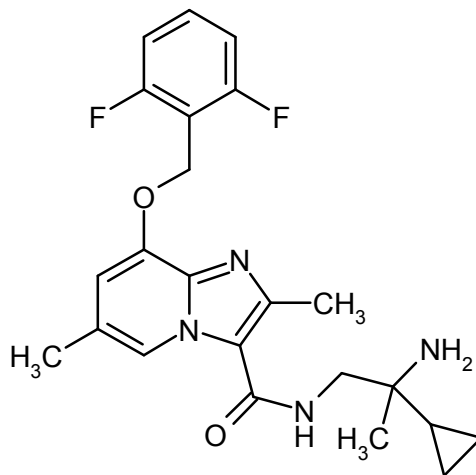
- 10 *rac*-*N*-(2-Amino-2-ciclopropilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 15 160 mg (0,48 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 162 mg (0,51 mmol) de TBTU y 292 mg (2,89 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en DMF (1,7 ml) y a 0 °C se añadieron 99 mg (0,53 mmol) de diclorhidrato de *rac*-2-ciclopropilpropan-1,2-diamina. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otra vez 50 mg (0,27 mmol) de diclorhidrato de 2-ciclopropilpropan-1,2-diamina y 49 mg (0,48 mmol) de 4-metilmorfolina y se agitaron durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con unas pocas gotas de agua / TFA y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron. Al residuo se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 156 mg (76% d. t.) del compuesto objetivo.  
 20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,18-0,38$  (m, 4H), 0,79-0,88 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 1,13-1,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,20-3,326 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H),  
 25 7,19-7,27 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

**Ejemplo 260**

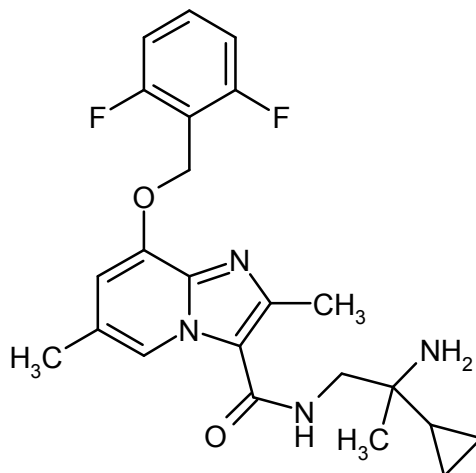
*ent-N*-(2-Amino-2-ciclopropilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 5 140 mg del Ejemplo 259 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 17 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].  
Enantiómero A: rendimiento: 48 mg (100% ee)  
 $R_t$  = 8,53 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].  
10 Valor de rotación específico  $[\alpha]$  (365 nm, 20,5 °C) = -8,4° (c = 0,005 g/ml, acetonitrilo)

**Ejemplo 261**

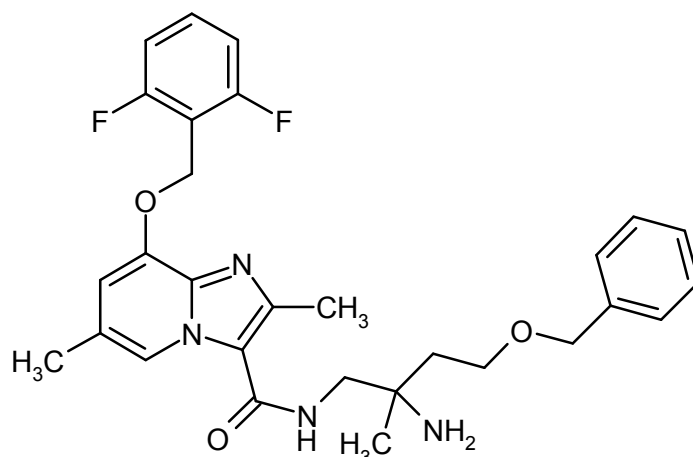
*ent-N*-(2-Amino-2-ciclopropilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 15 140 mg del Ejemplo 259 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal: 17 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].  
Enantiómero B: rendimiento: 38 mg (90% ee)  
20  $R_t$  = 9,12 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 262**

*rac-N*-[2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A 400 mg (1,2 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se añadieron 503 mg (1,32 mmol) de HATU y 1,05 ml (6,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en DMF (7,7 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. 300 mg (1,38 mmol) de rac-4-(benciloxi)-2-metilbutan-1,2-diamina de Ejemplo 261A se disolvieron en 2 ml de DMF y se añadieron a 0 °C a la solución de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1%). Esto dio 600 mg (88% d. t., pureza del 93%) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

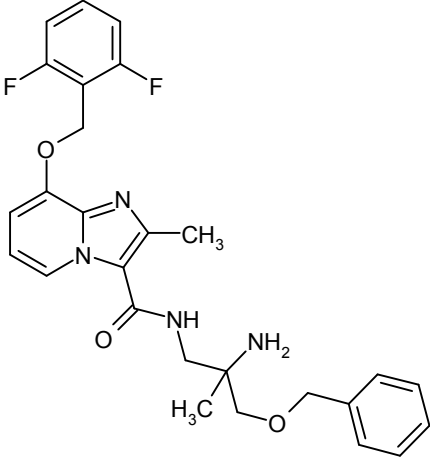
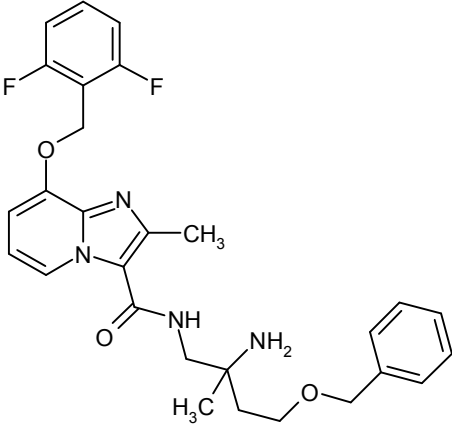
EM (ESIpos):  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,30$  (s, 3H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,47 - 3,70 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 8H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,73 (s. a., 2H), 8,08 (s. a., 1H), 8,55 (s, 1H).

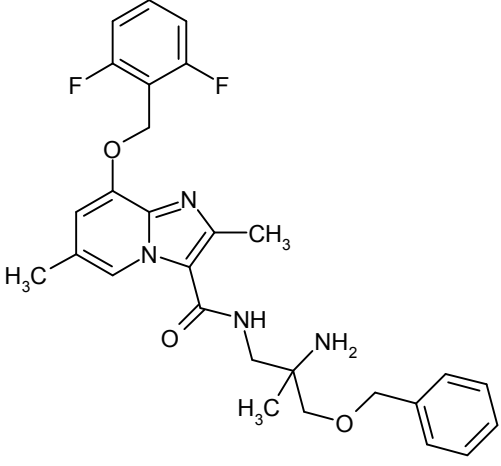
Los ejemplos mostrados en la Tabla 14 se prepararon análogamente al Ejemplo 262 haciendo reaccionar los correspondientes ácidos carboxílicos (Ejemplo 3A y 21A) con las correspondientes aminas preparadas como se describió con anterioridad o comercialmente disponibles (1,05-2,5 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (3-6 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas en el procedimiento general de trabajo 3.

Preparación de ejemplo de la mezcla de reacción: se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo tres veces con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) se purificaron. De modo alternativo, el precipitado o la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA) y durante la noche se secó a alto vacío. Si es adecuado, las fracciones de producto se extrajeron en acetato de etilo o diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo o diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

Tabla 14:

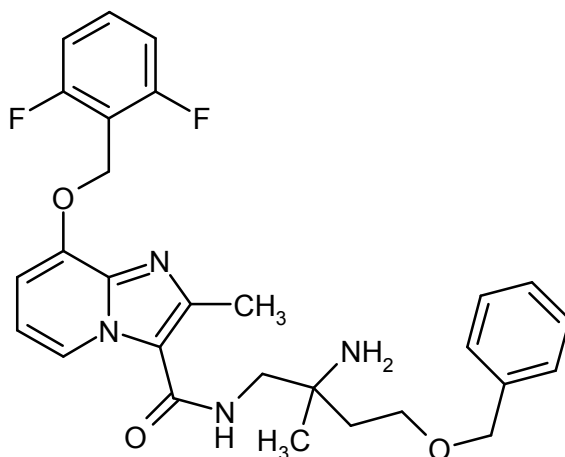
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
263	<p><i>rac-N</i>-[2-Amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(81% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,74</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 495,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,03</math> (s, 3 H), 1,66 (s. a., 2 H), 2,49 (s, 3 H), 3,28 - 3,38 (m, 2 H; superpuesto con señal de agua), 4,51 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 7 H), 7,50 - 7,67 (m, 2 H), 8,69 (d, 1 H).</p>
264	<p><i>rac-N</i>-[2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(81% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,77</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 509,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,11</math> (s, 3 H), 1,74 (t, 2 H), 2,51 (s, 3 H; superpuesto con pico de DMSO), 3,28 - 3,38 (m, 2 H; superpuesto con señal de agua), 3,59 - 3,67 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,19 - 7,38 (m, 7 H), 7,54 - 7,71 (m, 2 H), 8,68 (d, 1 H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
265	<p><i>rac-N</i>-[2-Amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(74% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,80</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 509,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,05</math> (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H; superpuesto con señal de agua), 4,52 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,19 - 7,38 (m, 8 H), 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 8,51 (s, 1 H).</p>

**Ejemplo 266**

5 *ent-N*-[2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



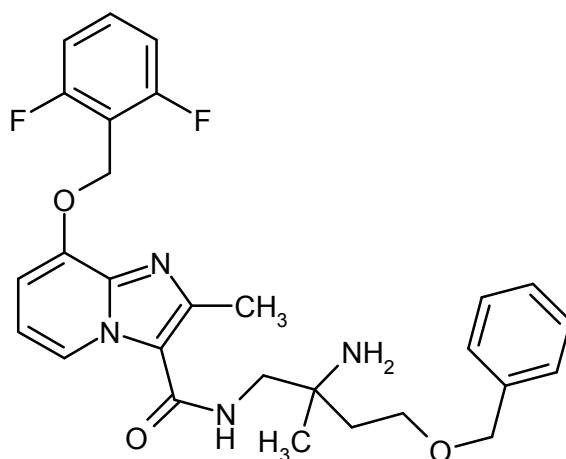
637 mg del Ejemplo 264 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

10 Enantiómero A: rendimiento: 267 mg (99% ee)

$R_t = 5,45$  min [Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 267**

15 *ent-N*-[2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



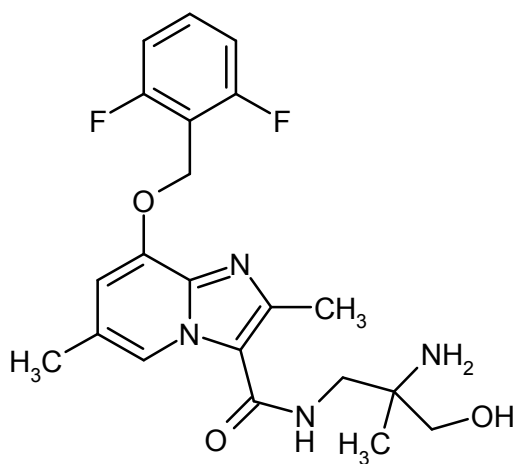
637 mg del Ejemplo 264 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

5 Enantiómero B: rendimiento: 292 mg (99% ee)

$R_t$  = 7,10 min [Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 268

10 *ent-N*-(2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15 460 mg del Ejemplo 265 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 15 ml y se mezclaron con aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Rendimiento del producto intermedio *ent-N*-[(2R)-2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A):

183 mg (99% ee).

20  $R_t$  = 6,61 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 235 nm].

25 183 mg (0,36 mmol) de *ent-N*-[(2R)-2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 3,7 ml de etanol y se añadieron 38,3 mg de paladio sobre carbono activado (al 10%) y 1,09 ml (10,8 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo directamente en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 10/1,



diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 10/1). Esto dio 80 mg del compuesto objetivo (52% d. t.; pureza del 98%).

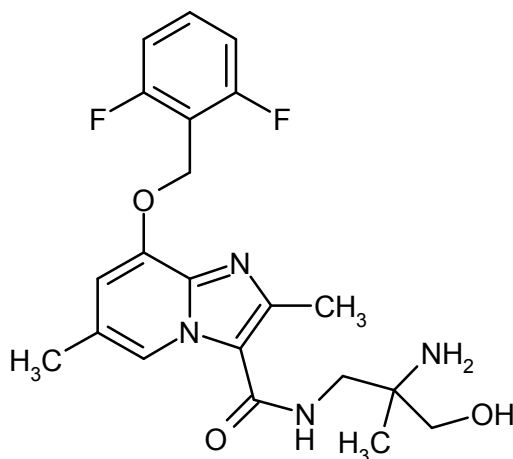
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,97$  (s, 3H), 1,92 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,15 – 3,32 (m, 4H), 4,73 – 4,82 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,53 – 7,66 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

### Ejemplo 269

*ent-N*-(2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



10 460 mg del Ejemplo 265 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 15 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

15 Rendimiento del producto intermedio *ent-N*-[(2R)-2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B):

189 mg (99% ee).

20  $R_t = 8,47$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 235 nm].

25 189 mg (0,37 mmol) de *ent-N*-[(2R)-2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 3,8 ml de etanol y se añadieron 39,5 mg de paladio sobre carbono activado (al 10%) y 1,13 ml (11,2 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo directamente en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 10/1, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 10/1). Esto dio 85 mg del compuesto objetivo (54% d. t.; pureza del 98%).

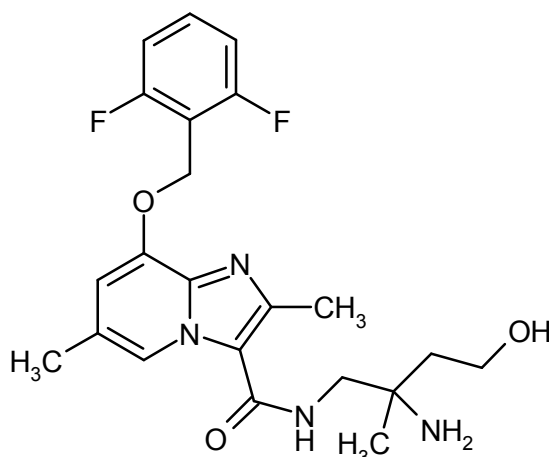
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,52$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,97$  (s, 3H), 1,83 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,15 – 3,32 (m, 4H), 4,73 – 4,82 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,53 – 7,66 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

### Ejemplo 270

*rac-N*-(2-Amino-4-hidroxi-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



295 mg (0,52 mmol) de *rac-N*-[2-amino-4-(benziloxy)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida Ejemplo 262 se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 5,4 ml de etanol, se añadieron 56 mg Pd/carbono (al 10%) y la mezcla se hidrogenó durante 6,5 h a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se aplicó a gel de sílice, se concentró y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 10/1 isocrático). Esto dio 95 mg del compuesto objetivo (42% d. t.).

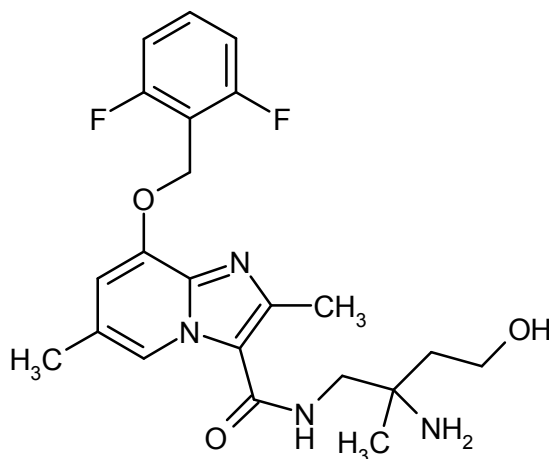
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,07$  (s, 3H), 1,49 – 1,68 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,26 (s. a., 2H), 3,51 – 3,68 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,53 – 7,70 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

### Ejemplo 271

*ent-N*-(2-Amino-4-hidroxi-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



187 mg del Ejemplo 270 se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal: 15 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recogieron sobre hielo seco, se combinaron y concentraron en un evaporador rotativo (30 °C de temperatura de baño) hasta un volumen residual de aproximadamente 15 ml y se añadieron aproximadamente 60 ml de agua. La solución obtenida se congeló y se liofilizó.

Enantiómero A: rendimiento: 63 mg (99% ee)

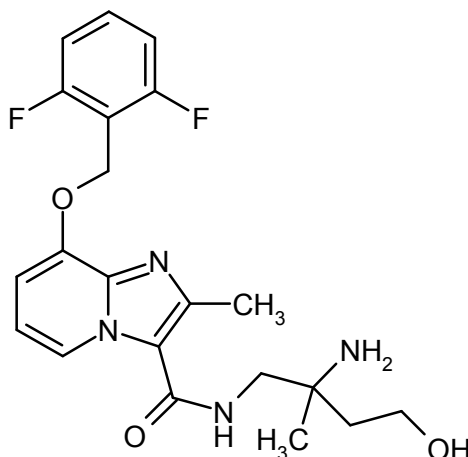
$R_t = 5,57$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 100% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 235 nm].

Valor de rotación específico  $[\alpha] (365 \text{ nm}, 20,2 \text{ }^\circ\text{C}) = -8,3^\circ$  ( $c = 0,005$  g/ml, acetonitrilo)

### Ejemplo 272

*ent-N*-(2-Amino-4-hidroxi-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

(enantiómero A)



257 mg (0,51 mmol) de *ent-N*-[2-amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) Ejemplo 266 se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 5,2 ml de etanol y se añadieron 54 mg de paladio sobre carbono activo (al 10%) y 1,54 ml (15,2 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6,5 h a reflujo y luego se aplicó en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 20/1). Esto dio 122 mg del compuesto objetivo (56% d. t.; pureza del 98%).

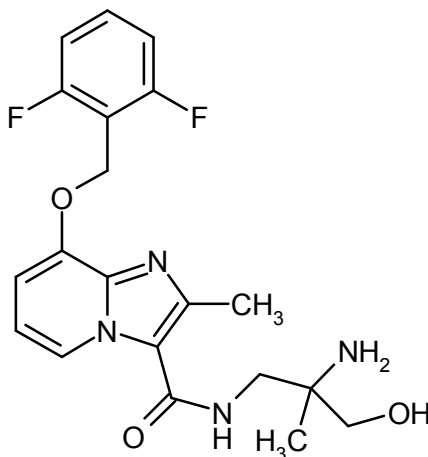
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,03$  (s, 3H), 1,46 – 1,62 (m, 2H), 1,71 (s. a., 2H), 2,55 (s, 3H, cubierto por señal de DMSO), 3,19 – 3,28 (m, 2H), 3,52 – 3,68 (m, 2H), 4,75 (s. a., 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,63 – 7,73 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

### Ejemplo 273

*rac-N*-(2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



800 mg (1,57 mmol) de *rac-N*-(2-amino-3-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida Ejemplo 263 se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 16,2 ml de etanol y se añadieron 167 mg de paladio sobre carbono activo (al 10%) y 4,77 ml (47,1 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a reflujo y luego se aplicó en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 10/1, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol 10/1). Esto dio 366 mg del compuesto objetivo (56% d. t.; pureza del 97%).

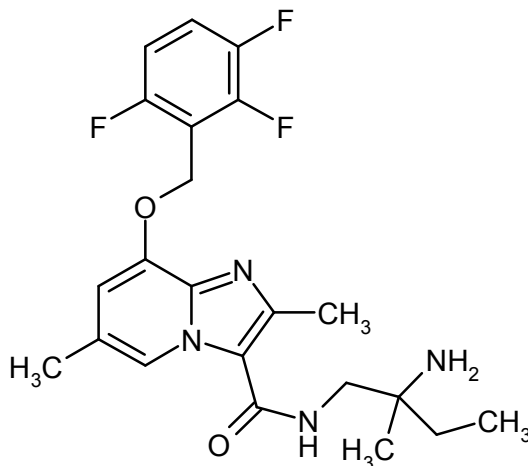
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,54$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,96$  (s, 3H), 1,79 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H, superpuesto con señal de DMSO), 3,19 – 3,33 (m, 4H; superpuesto con señal de agua), 4,74 – 4,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,55 – 7,69 (m, 2H), 8,69 (d, 1H).

**Ejemplo 274**

*ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



5 383 mg (0,56 mmol) de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero A) Ejemplo 278A se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 5,75 ml de etanol y se añadieron 39 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (al 20%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a presión normal a temperatura ambiente, se aplicó en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 208 mg del compuesto objetivo (85% d. t.).

10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

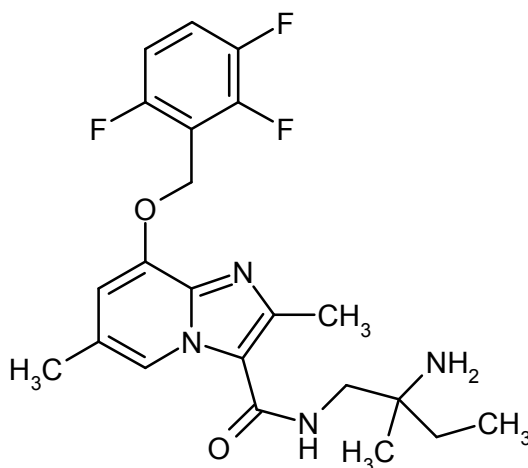
EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,31 – 1,39 (m, 2H), 1,42 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H, superpuesto con señal de DMSO), 3,14 – 3,26 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,58 – 7,72 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Un análisis de la estructura por rayos X de monocristal confirmó para este enantiómero la configuración S.

**Ejemplo 275**

*ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



20 200 mg (0,29 mmol) de *ent*-bencil-{1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato trifluoroacetato de (enantiómero B) Ejemplo 279A se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 3,0 ml de etanol y se añadieron 10,3 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (al 20%). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 h a presión normal a temperatura ambiente. Se añadieron otros 10,3 mg hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (al 20%) y la mezcla se hidrogenó 1 h a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se aplicó en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 92 mg

del compuesto objetivo (72% d. t.).

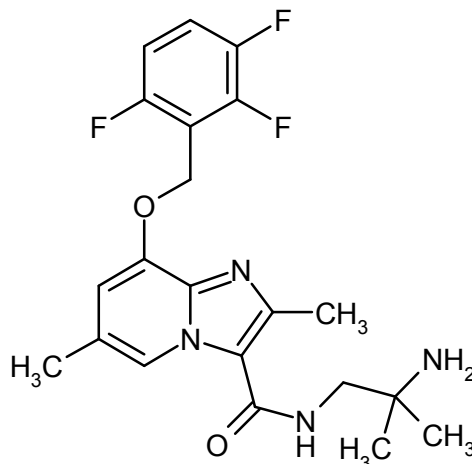
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,32 – 1,41 (m, 2H), 1,81 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, superpuesto con señal de DMSO), 3,15 – 3,28 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,59 – 7,73 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

### Ejemplo 276

*N*-(2-Amino-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10 70 mg (0,20 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A, 84 mg (0,22 mmol) de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) y 77 mg (0,60 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se disolvieron en 1,3 ml de DMF y después de 20 min a 0 °C, se añadieron 19,4 mg (0,22 mmol) de 2-metilpropan-1,2-diamina. La mezcla se agitó durante 45 min a 0 °C y luego se purificó por HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto obtenida se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato 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 se liofilizaron. Esto dio 54 mg (64% d. t.) del compuesto del título.

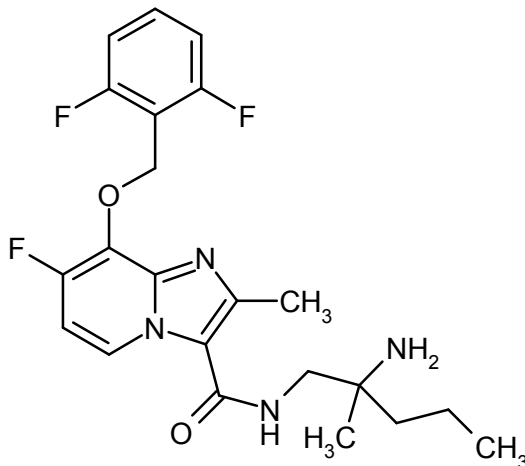
15 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

20 EM (ES pos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6 H), 1,93 (s. a., 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H; superpuesto con pico de DMSO), 3,21 (d, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H).

### Ejemplo 277

*rac-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



25 50 mg (0,15 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 270A, 62 mg (0,16 mmol) de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) y 58 mg

(0,45 mmol) de N,N-diisopropilamina se disolvieron en 1,0 ml de DMF y después de 20 min a 0 °C se añadieron 21,4 mg (0,18 mmol) de 2-metilpentan-1,2-diamina. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se añadió acetonitrilo/TFA y la mezcla se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento: columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto obtenida se aceptó en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato 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 se liofilizaron. Esto dio 31 mg (45% d. t.; pureza del 94%) del compuesto del título.

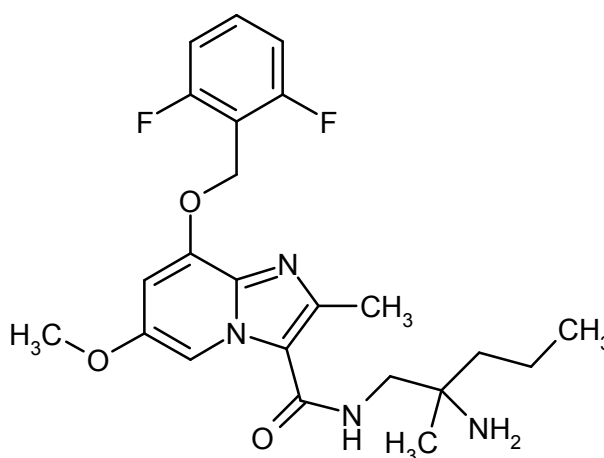
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

EM (ES pos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83 - 0,92$  (m, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 4 H), 1,87 (s. a., 2 H), 2,63 (s, 3 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 7,51 (quint, 1 H), 7,64 - 7,78 (m, 1 H), 8,77 (dd, 1 H).

### Ejemplo 278

15 *ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



A 180 mg (0,26 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbomato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 290A en 2,8 ml de etanol, se añadieron en atmósfera de argón 9 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono al 20% y la mezcla se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se retiró por filtración, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). La fracción del producto aislada se separó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron en un evaporador rotativo. El residuo se extrajo en diclorometano, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración y se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 73 mg del compuesto objetivo (63% d. t.).

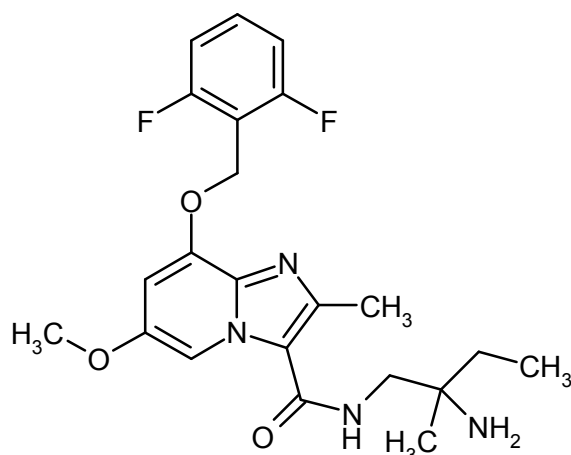
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

EM (ES pos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,23 - 1,41 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24 (quint., 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 8,37 (d, 1H).

### Ejemplo 279

*ent*-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



5 A 157 mg (0,23 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 291A en 2,5 ml de etanol se añadieron en atmósfera de argón 8 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono al 20% y la mezcla se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 90 mg del compuesto objetivo (90% d. t.).

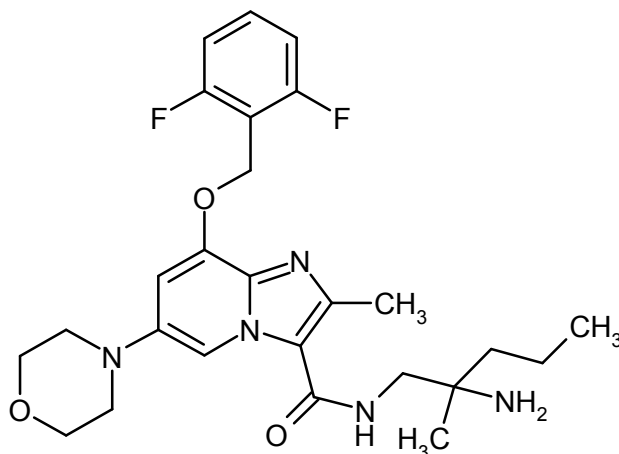
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min

10 EM (ES pos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,31 - 1,39 (m, 2H), 1,40 - 1,49 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24 (quint, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 8,39 (d, 1H).

### Ejemplo 280

15 *ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



20 A 22 mg (0,04 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 293A en 0,38 ml de etanol se añadieron en atmósfera de argón con 1,2 mg de hidróxido de paladio (II) sobre carbono al 20% y la mezcla se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, se lavó la torta del filtro con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1). Esto dio 9 mg del compuesto objetivo (48% d. t.; pureza del 92%).

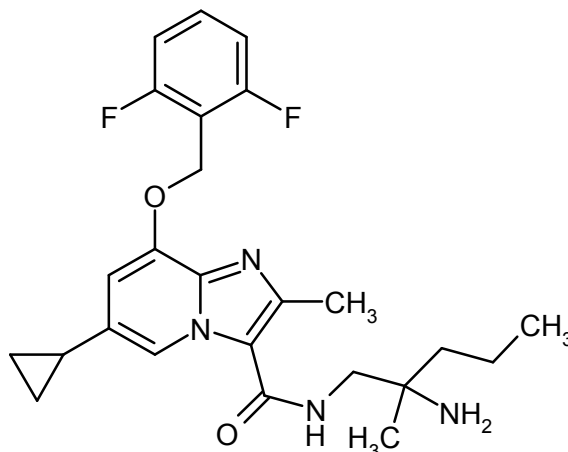
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

25 EM (ES pos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,26 - 1,36 (m, 2H), 1,38 - 1,45 (m, 2H), 2,55 - 2,57 (s, 3H, escondido bajo el pico de disolvente), 3,05 (t, 4H), 3,16 - 3,22 (m, 2H), 3,77 (t, 4H), 5,31 (s, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).

**Ejemplo 281**

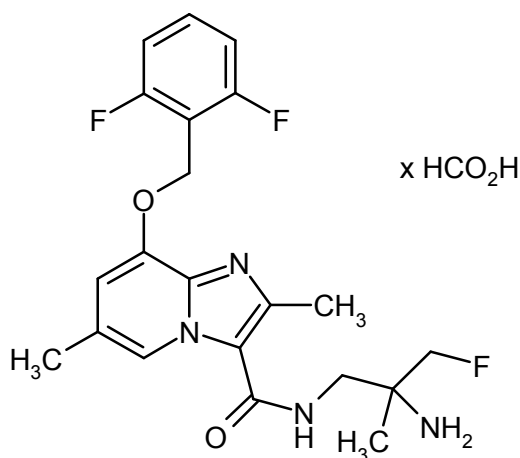
*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 5 A 5,52 mg (0,07 mmol) {1-[(6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 294A en 0,76 ml de etanol se añadieron en atmósfera de argón 7,8 mg de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó 1 hora a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 27 mg del compuesto objetivo (76% d. t.).
- 10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,79$  min
- 15 EM (ES pos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,72 - 0,77$  (m, 2H), 0,87 (t, 3H), 0,90 - 0,97 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 4H), 1,43 - 1,51 (m, 2H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,13 - 3,26 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,23 (quint, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

**Ejemplo 282**

- 20 Formiato de *rac*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 25 En atmósfera de argón, a 54 mg (0,09 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 302A en 5 ml de etanol se añadieron 1,4 mg (0,01 mmol, al 20%) de hidróxido de paladio (II) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche a presión estándar. Luego la mezcla se filtró sobre celite, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se evaporaron en un evaporador rotativo. Esto dio 18,4 mg del



compuesto objetivo (40% d. t.).

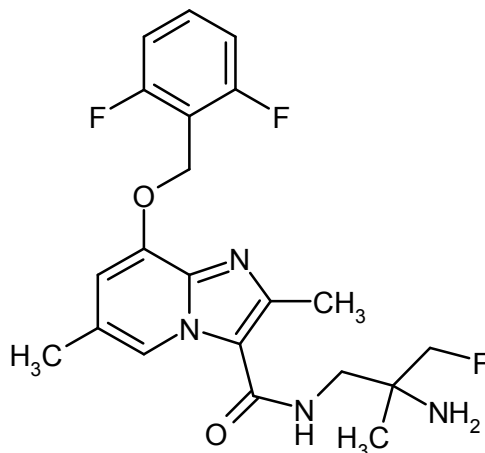
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

EM (ES pos):  $m/z = 421$  (M-HCO<sub>2</sub>H+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,08$  (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,28 - 3,43 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,24 (quint., 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

### Ejemplo 283

*ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10 En atmósfera de argón, se añadieron a 148 mg (0,21 mmol, pureza del 95%) {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 303A en 9 ml de etanol 14,8 mg (0,02 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al 20%) sobre carbono activado y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 5,5 h a presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto recolectadas se extrajeron en diclorometano y un poco de metanol y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 61 mg del compuesto objetivo (68% d. t.).

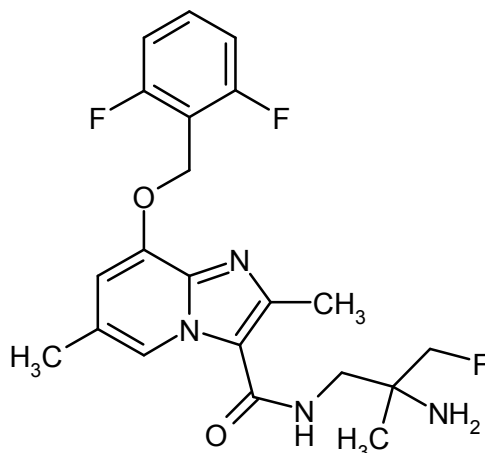
20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

EM (ES pos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01 - 1,06$  (m, 3H), 1,67 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,24 - 3,39 (m, 2H; superpuesto con pico de agua), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

### 25 Ejemplo 284

*ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

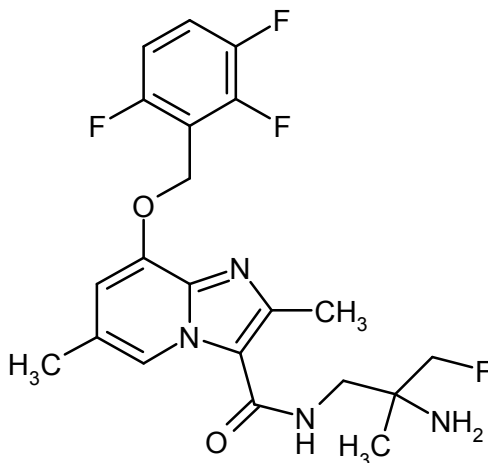


En atmósfera de argón, a 201 mg (0,29 mmol, al 95%) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 304A en 9 ml de etanol se añadieron 20 mg (0,03 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al 20%) sobre carbono activado y la mezcla de reacción se hidrogenó 4 h a presión normal. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, se lavó con etanol y el filtrado luego se concentró. El residuo se aceptó en acetonitrilo / agua, se añadió TFA y dos veces se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto recolectadas se concentraron. El residuo se extrajo en diclorometano y un poco de metanol y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 69 mg del compuesto objetivo (59% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01 - 1,07$  (m, 3H), 1,64 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,24 - 3,39 (m, 2H; superpuesto con pico de agua), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

### Ejemplo 285

*ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

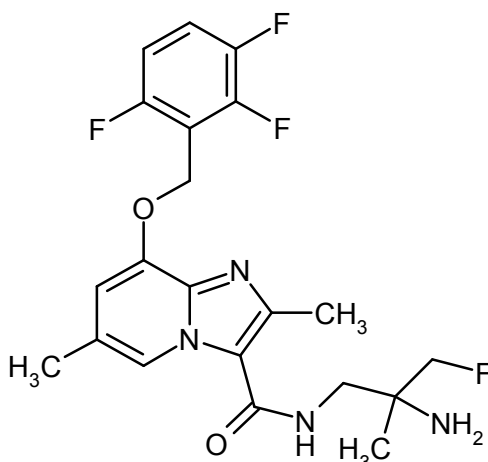


En atmósfera de argón, a 170 mg (0,21 mmol, al 87%) de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 305A en 9 ml de etanol se añadieron 15 mg (0,02 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al 20%) sobre carbono activado y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 5,5 horas a presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones concentradas se extrajeron en diclorometano y un poco de metanol y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 68 mg del compuesto objetivo (71% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,00 - 1,07$  (m, 3H), 1,67 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,24 - 3,39 (m, 2H; superpuesto con pico de agua), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

### Ejemplo 286

*ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



En atmósfera de argón, a 202 mg (0,28 mmol) de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 306A en 9,1 ml de etanol se añadieron 20 mg (0,03 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al 20%) sobre carbono activado y la mezcla de reacción se hidrogenó 2 h a presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. El residuo se aceptó en acetonitrilo / agua, se añadió TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto recolectadas se extrajeron en diclorometano y un poco de metanol y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 82 mg del compuesto objetivo (66% d. t.).

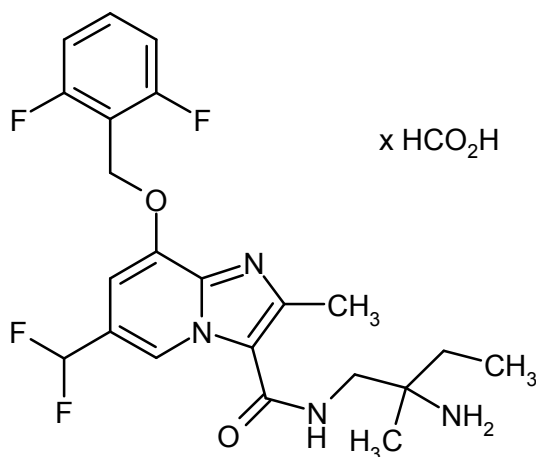
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

EM (ES pos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01 - 1,06$  (m, 3H), 1,65 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,24 - 3,39 (m, 2H, superpuesto con pico de agua), 4,08 - 4,14 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

### Ejemplo 287

Formiato de *ent*-N-(2-amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



En atmósfera de argón, a 122 mg (0,21 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 311A en 2 ml de DMF se añadieron 17 mg de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó 2 h a presión estándar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, la torta del filtro se lavó con DMF y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/7 N amoniaco en metanol = 1/0 a 30/1). Las fracciones de producto se concentraron. El residuo se re-purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de ácido fórmico al 0,05%). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 47 mg del compuesto objetivo (44% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,75$  min

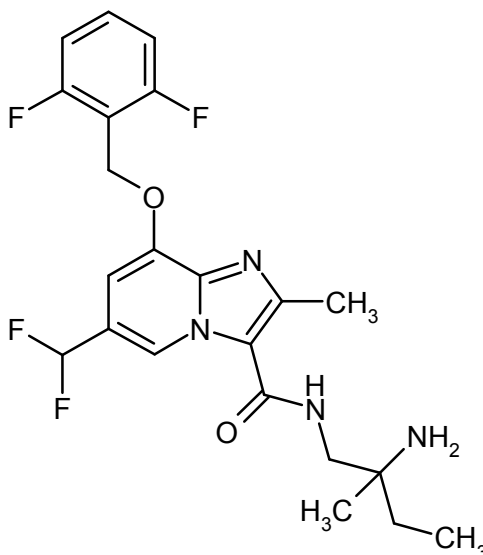
EM (ES pos):  $m/z = 453$  (M-HCO<sub>2</sub>H+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,91$  (t, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,43 - 1,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,30 - 3,46 (m, 2H; superpuesto con pico de agua), 5,37 (s, 2H), 7,03 - 7,34 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 8,11 (s. a., 1H), 8,29 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

5

### Ejemplo 288

*ent*-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 10 16,6 mg (0,03 mmol) de formiato de *ent*-N-(2-amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 287 se aceptaron en diclorometano y un poco de metanol y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de solución de cloruro de sodio, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron.
- 15 Esto dio 13 mg del compuesto objetivo (85% d. t.).

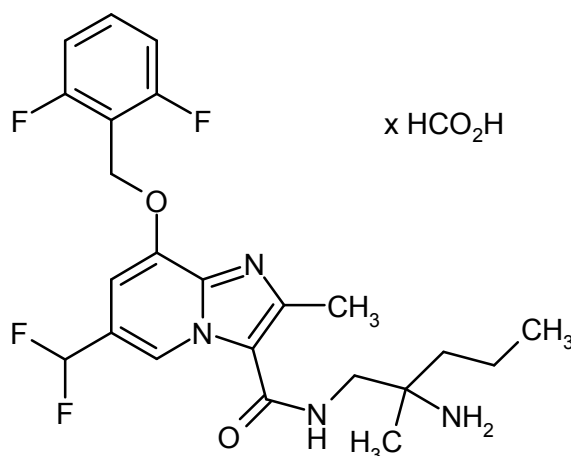
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,79$  min

EM (ES pos):  $m/z = 453$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,29 - 1,43 (m, 2H), 1,58 (s. a., 2H), 2,57 (s, 3H), 3,22 (c, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,02 - 7,33 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,79 (s. a., 1H), 8,99 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 289

Formiato de *ent*-N-(2-amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



En atmósfera de argón, a 121 mg (0,20 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 312A en 2 ml de DMF se añadieron 16 mg de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó 2 horas a presión estándar a temperatura ambiente. Luego la mezcla se filtró sobre celite, la torta del filtro se lavó con DMF y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/7 N amoniaco en metanol = 1/0 a 30/1). Las fracciones de producto se concentraron. El residuo se re-purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 49 mg del compuesto objetivo (46% d. t.).

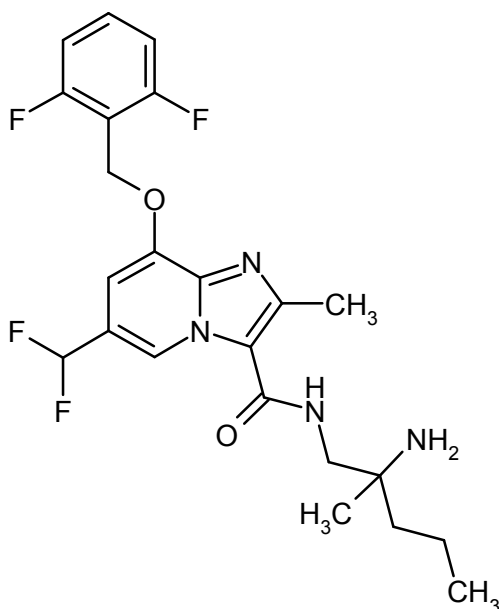
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,77$  min

EM (ES pos):  $m/z = 467$  (M-HCO<sub>2</sub>H+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (t, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,29 - 1,55 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,30 - 3,45 (m, 2H; superpuesto con pico de agua), 5,37 (s, 2H), 7,02 - 7,35 (m, 4H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 8,17 (s. a., 1H), 8,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 290

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



17 mg (0,03 mmol) de formiato de *ent*-N-(2-amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 289 se extrajeron en diclorometano y un poco de metanol y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de solución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 15 mg del compuesto objetivo (96% d. t.).

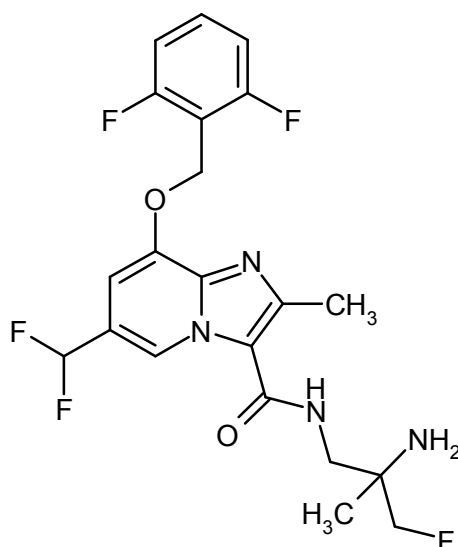
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,83$  min

EM (ES pos):  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,25 - 1,41 (m, 4H), 1,51 (s. a., 2H), 2,57 (s, 3H), 3,22 (c, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,02 - 7,33 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,80 (s. a., 1H), 8,98 (s, 1H).

### Ejemplo 291

30 *ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



En atmósfera de argón, a 74,6 mg (0,11 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 313A en 4,5 ml de etanol se añadieron 7,4 mg (0,01 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al 20%) sobre carbono activado y la mezcla se hidrogenó 4 horas a presión estándar. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y un poco de metanol y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 16 mg del compuesto objetivo (31% d. t.).

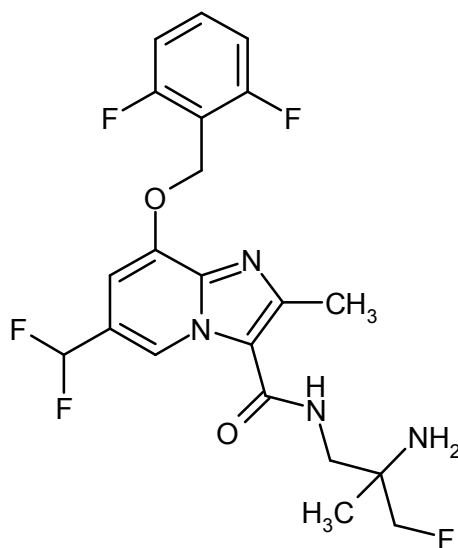
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02 - 1,06$  (m, 3H), 1,68 (s. a., 2H), 2,57 (s, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H, parcialmente cubierto por pico de agua), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,05 - 7,31 (m, 4H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,98 (s, 1H).

### Ejemplo 292

*ent*-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



En atmósfera de argón, a 47 mg (0,06 mmol, al 89%) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 314A en 2 ml de etanol se añadieron 4,2 mg (0,01 mmol) de hidróxido de paladio (II) (al

20%) sobre carbono activado y la mezcla se hidrogenó 5 horas a presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y un poco de metanol y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se extrajo en diclorometano y un poco de metanol y se separaron por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/ amoniaco 2 N en metanol = 15:1). Las fracciones de producto se concentraron y liofilizaron. Esto dio 16 mg del compuesto objetivo (56% d. t.).

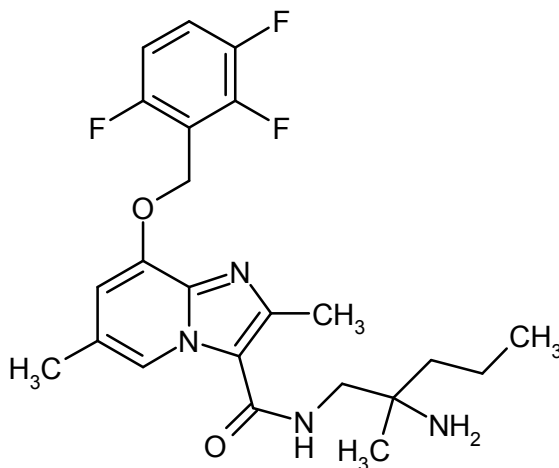
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,75$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02 - 1,06$  (m, 3H), 1,71 (s. a., 2H), 2,57 (s, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H, parcialmente cubierto por pico de agua), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,05 - 7,31 (m, 4H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,98 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 293

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



250 mg (0,71 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 265A 298 mg (0,79 mmol) de HATU y 0,37 ml (2,14 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se agitaron 20 min en 4,8 ml de DMF. A 0 °C, luego se añadieron 103 mg (0,86 mmol, pureza del 97%) de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. A la solución de reacción se añadió acetonitrilo/TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 222 mg del compuesto objetivo (69% d. t.).

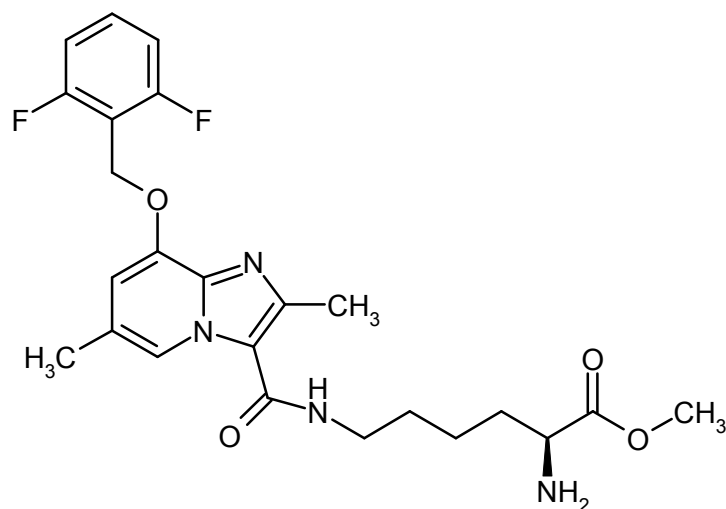
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

EM (ES pos):  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,87 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,22 - 1,43 (m, 4H), 1,60 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,14 - 3,28 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

### Ejemplo 294

N<sup>6</sup>-({8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-L-lisinato de metilo



75 mg (0,11 mmol) de N<sup>2</sup>-(terc-butoxicarbonil)-N<sup>6</sup>-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-L-lisinato trifluoroacetato de metilo del Ejemplo 315A se cargaron inicialmente en 0,54 ml de éter dietílico, se añadieron 0,54 ml (1,08 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1). Esto dio 22 mg del compuesto objetivo (42% d. t.).

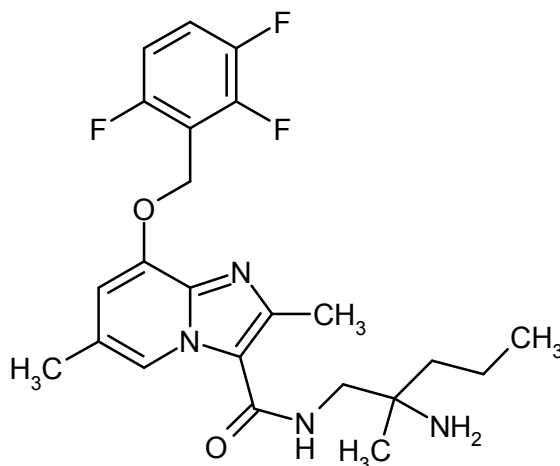
CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 0,64 min

EM (ES pos): m/z = 475 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,31 - 1,42 (m, 2H), 1,43 - 1,65 (m, 4H), 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,25 - 3,29 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,42 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 295

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



215 mg de *rac*-N-(2-amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 293 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 17 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 210 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 83 mg (>99% ee)

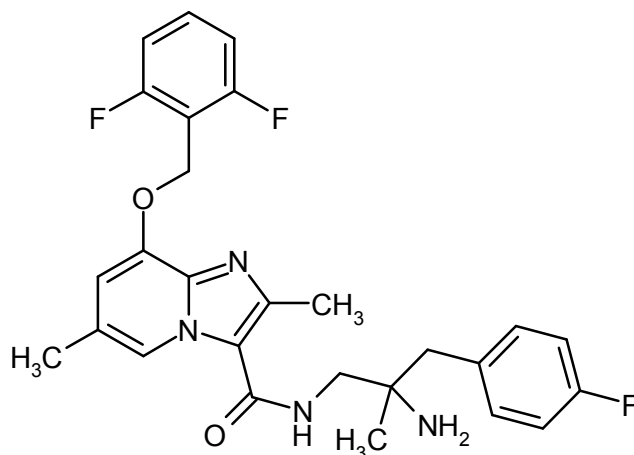
R<sub>t</sub> = 11,59 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 235 nm].

### 25 Ejemplo 296

*rac*-N-[2-Amino-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-



carboxamida



106 mg (0,32 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 134 mg (0,35 mmol) de HATU y 0,28 ml (1,60 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF y se agitaron durante 20 min. Luego se añadieron, a 0 °C, 70 mg (0,38 mmol) de rac-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 317A y la mezcla se agitó durante 45 min a 0 °C. Se añadieron a la solución de reacción acetonitrilo/TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se combinaron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 121 mg del compuesto objetivo (75% d. t.).

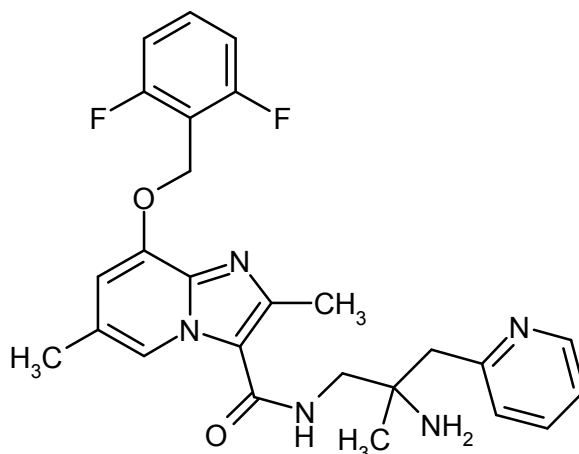
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,71$  min

EM (ES pos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,94$  (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,55 (s. a., 3H), 2,63 - 2,69 (m, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 1H), 3,27 - 3,30 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 4H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,46 - 8,51 (m, 1H).

### Ejemplo 297

rac-N-[2-Amino-2-metil-3-(piridin-2-il)propil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



174 mg (0,52 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21<sup>a</sup>, 219 mg (0,58 mmol) de HATU y 0,46 ml (2,62 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 3,3 ml de DMF y se agitaron durante 20 min. Luego se añadieron, a 0 °C, 1,15 g (0,63 mmol, asumida pureza de aproximadamente el 15%) de rac-2-metil-3-(piridin-2-il)propan-1,2-diamina triclorhidrato del Ejemplo 319A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió acetonitrilo/TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se retiraron por filtración y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 106 mg del compuesto objetivo (42% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min

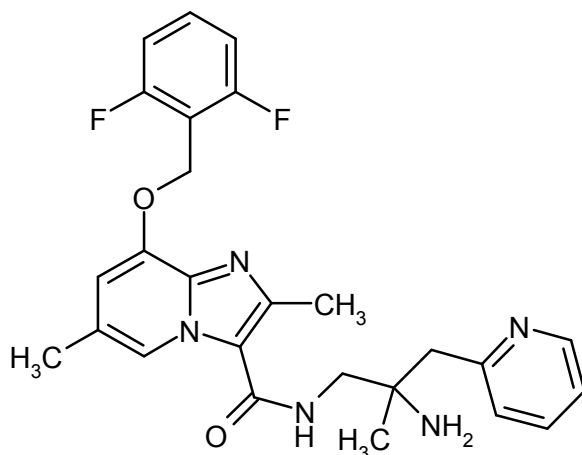
EM (ES pos):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,01$  (s, 3H), 1,67 - 2,12 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 3,23 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

5

### Ejemplo 298

*ent*-N-[2-Amino-2-metil-3-(piridin-2-il)propil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



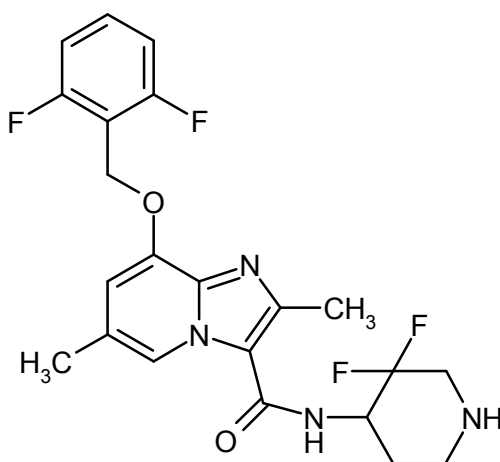
10 106 mg de *rac*-N-[2-amino-2-metil-3-(piridin-2-il)propil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 297 se separaron en los enantiómeros por separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de éter metil-terc-butílico, 30% acetonitrilo + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero A: rendimiento: 27 mg (98% ee)

15  $R_t = 11,80$  min [Daicel Chiralcel ID, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 70% éter metil-terc-butílico, 30% acetonitrilo + 0,2% de dietilamina; caudal 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 235 nm].

### Ejemplo 299

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20 81 mg (0,15 mmol) de 4-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 320A se cargaron inicialmente en 0,8 ml de éter dietílico, se añadieron 0,74 ml (1,47 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró, se añadieron diclorometano y una gota de metanol al residuo y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 18 mg del compuesto objetivo (26% d. t.).

25

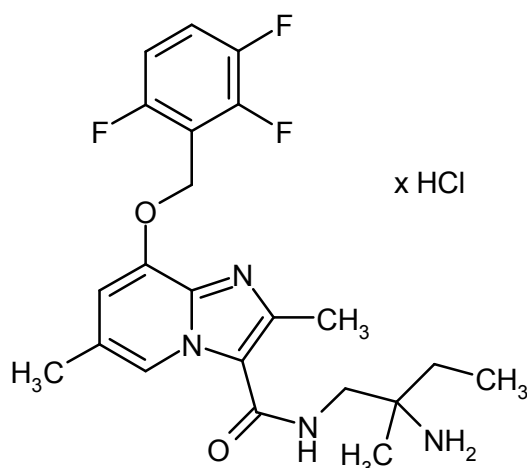
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ES pos):  $m/z = 451 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,18 - 1,31$  (m, 1H), 1,80 - 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,87 - 2,98 (m, 1H), 3,09 - 3,18 (m, 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 4,58 - 4,76 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 1H).

### 5 Ejemplo 300

Clorhidrato de *ent*-N-(2-amino-2-metilbutil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



76 mg (0,18 mmol) de *ent*-N-(2-amino-2-metilbutil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 274 se cargaron inicialmente en 1,4 ml de éter dietílico, se añadieron 0,11 ml (0,21 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se destiló el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 86 mg del compuesto objetivo (99% d. t.).

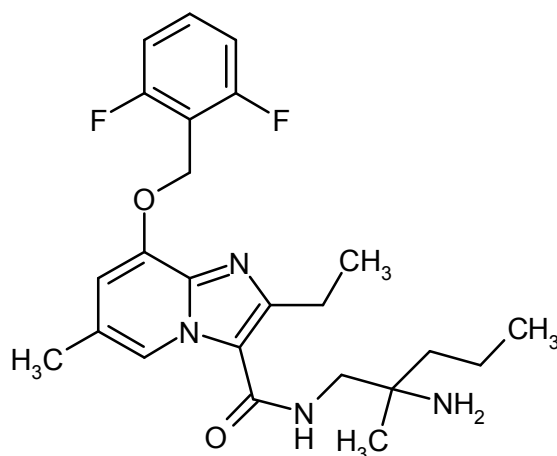
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

EM (ES pos):  $m/z = 435 (M-HCl+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,57 - 7,72 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

### Ejemplo 301

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,22 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 325A, 73 mg (0,23 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio y 0,14 ml (1,30 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 0,8 ml de DMF, se añadieron 45 mg (0,24 mmol) de diclorhidrato de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina del Ejemplo 326A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas gotas de agua y TFA a la solución de reacción y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 68 mg del compuesto objetivo (69% d. t.).

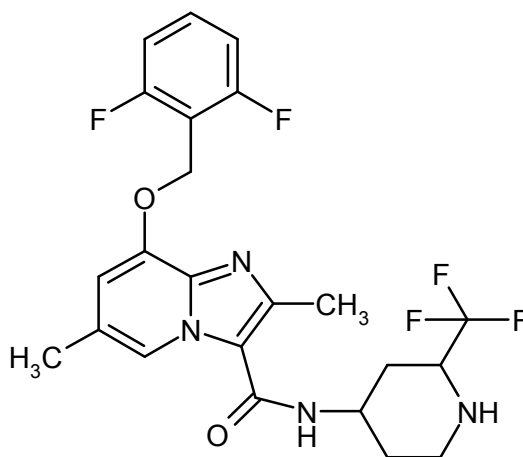
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83 - 0,91$  (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,28 - 1,41 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,25 (quint, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 302

10 *rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21<sup>a</sup>, 94 mg (0,25 mmol) de HATU y 0,24 ml (1,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,4 ml de DMF y se agitaron 20 min. Luego se añadieron 55 mg (0,27 mmol) de *rac*-2-(trifluorometil)piperidin-4-amina clorhidrato del Ejemplo 327A y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y luego se extrajeron en diclorometano y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 65 mg del compuesto objetivo (60% d. t.).

15

20

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

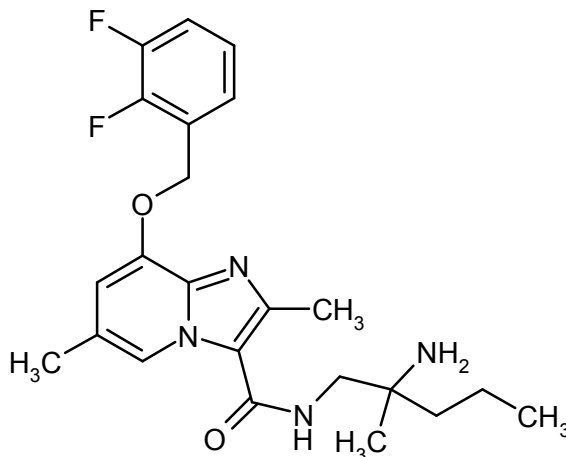
EM (ES pos):  $m/z = 483$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,60 - 1,95$  (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,81 - 2,98 (m, 2H), 3,55 - 3,74 (m, 1H), 4,24 - 4,33 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,24 (quint, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

25

### Ejemplo 303

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



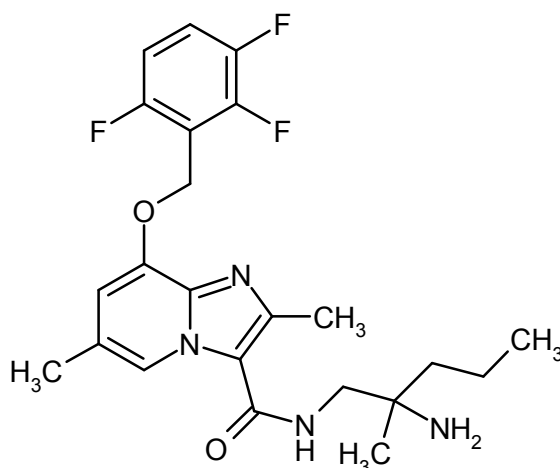
80 mg (0,19 mmol, pureza del 95%) de (1-[[8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 330A, 43 mg (0,21 mmol) de bromuro de 2,3-difluorobencilo, 135 mg (0,41 mmol) de carbonato de cesio y 3,1 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 3,6 ml de DMF y se calentaron durante 30 min en un baño de aceite cálido precalentado a 60 °C. La solución de reacción se concentró y durante la noche se secó a alto vacío. El residuo se aceptó en éter dietílico, se añadieron 0,94 ml (1,88 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 51 mg del compuesto objetivo (61% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

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

### 15 Ejemplo 304

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



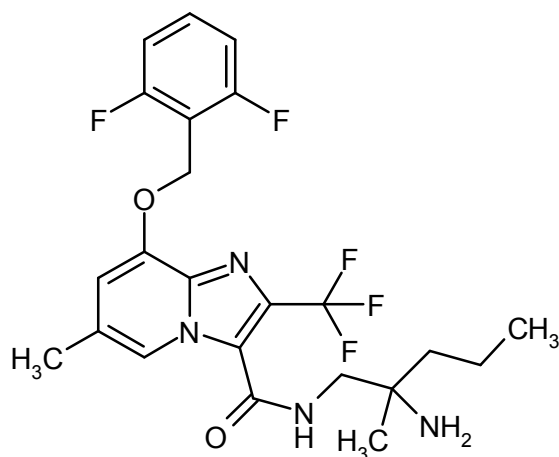
215 mg de *rac*-N-(2-amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 293 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 17 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 210 nm].

Enantiómero B: rendimiento: 86 mg (97,5% ee)

$R_t = 14,00$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 235 nm].

### 25 Ejemplo 305

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



46 mg (0,06 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 333A se disolvieron en 0,7 ml de etanol y se añadieron en atmósfera de argón 4,4 mg (0,01 mmol) de hidróxido de paladio al 20% (II) sobre carbono. Luego la mezcla de reacción se hidrogenó 2 horas a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se absorbió en tierra de diatomeas y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 50/1). Esto dio 30 mg del compuesto objetivo (99% d. t.).

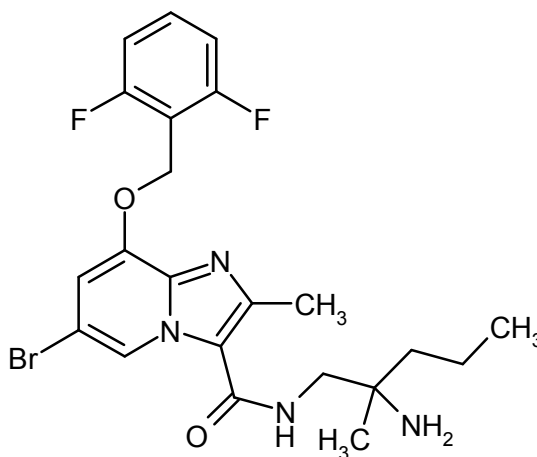
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,91$  min

EM (ES pos):  $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,21 - 1,42 (m, 4H), 1,49 - 1,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,31 - 8,80 (m, 1H).

### Ejemplo 306

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



En atmósfera de argón, 70 mg (0,09 mmol) de trifluoroacetato {1-[(6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 292A se cargaron inicialmente en 1,9 ml de diclorometano y a 0 °C y en atmósfera de argón se añadieron 0,14 ml (0,14 mmol) de tribromuro de boro 1 N en diclorometano. Se agitó la mezcla 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El producto se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa en capa fina (fase móvil diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 20/1). Las fracciones de producto recolectadas se concentraron en un evaporador rotativo. Esto dio 5 mg del compuesto objetivo (11% d. t.).

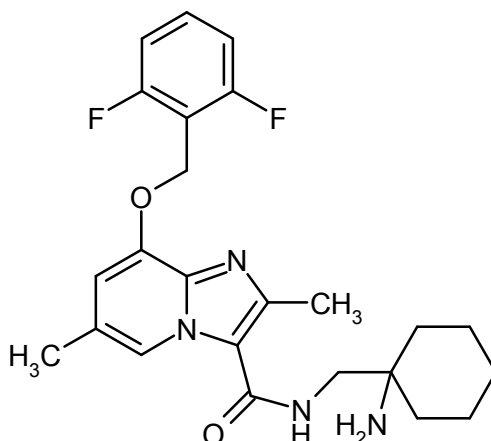
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,84$  min

EM (ES pos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,26 - 1,42 (m, 4H), 1,44 - 1,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,17 - 3,26 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 3H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,66 - 7,85 (m, 1H), 8,83 (d, 1H).

### Ejemplo 307

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



163 mg (0,25 mmol) de (1-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]metil]ciclohexil)carbamato trifluoroacetato de *terc*-butilo del Ejemplo 334A se cargaron inicialmente en 1,24 ml de éter dietílico, se mezclaron con 1,24 ml (2,48 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron otros 0,5 ml (1 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se lavaron dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 89 mg del compuesto objetivo (81% d. t.).

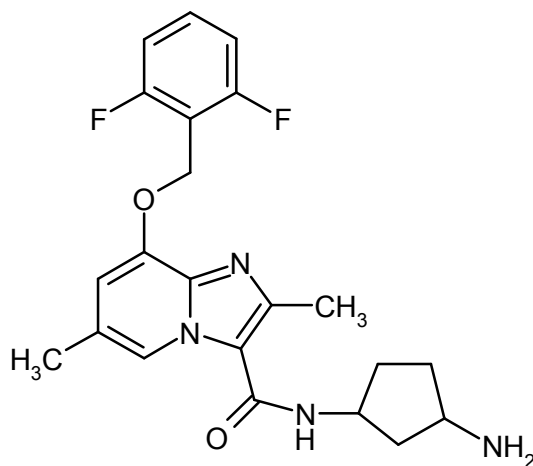
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

EM (ES pos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,19 - 1,48$  (m, 8H), 1,49 - 1,61 (m, 2H), 1,62 - 1,77 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s. a., 3H), 3,24 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 308

*N*-(3-Aminociclopentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla estereoisomérica)

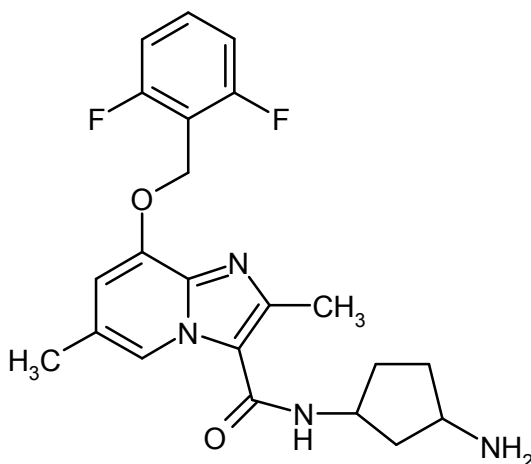


119 mg (0,23 mmol) de {3-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 335A se cargaron inicialmente en 1,2 ml de éter dietílico, se añadieron 1,2 ml (2,31 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron diclorometano y una gota de metanol al residuo y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se concentraron. Esto dio 93 mg del compuesto objetivo (92% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,37 - 1,50$  (m, 2H), 1,67 - 1,83 (m, 2H), 1,87 - 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).

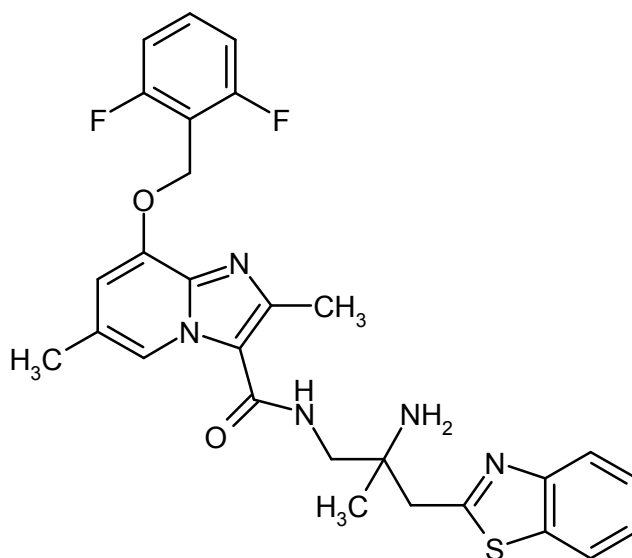
**Ejemplo 309***ent*-N-(3-Aminociclopentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

5 85 mg de N-(3-aminociclopentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 308 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los estereoisómeros [columna: Daicel Chiralcel AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 15 ml/min; temperatura: 25  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm]. La fracción de producto se re-purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). La fracción de producto se

10 aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

Estereoisómero A: rendimiento: 15,7 mg (>99% ee)

$R_t$  = 4,82 min [Daicel Chiralcel AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C; detección: 220 nm].

**15 Ejemplo 310***rac*-N-[2-Amino-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

20 14 mg (0,04 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 18 mg (0,05 mmol) de HATU y 0,04 ml (0,21 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,3 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 20 min, luego se añadieron 17 mg (0,07 mmol, pureza del 94%) de *rac*-3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 337A a 0  $^{\circ}$ C y la mezcla se agitó a 0  $^{\circ}$ C durante 60 min. A la solución de reacción se añadió agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se



concentraron a presión reducida, el residuo luego se diluyó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 16 mg del compuesto objetivo (68% d. t.).

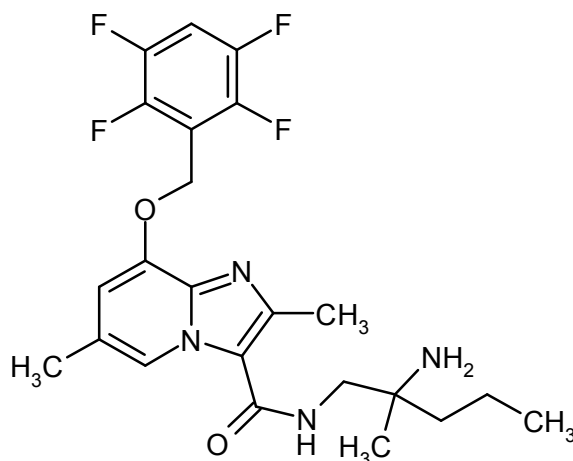
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,82$  min

EM (ES pos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,11$  (s, 3H), 1,18 - 1,29 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 311

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,5,6-tetrafluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



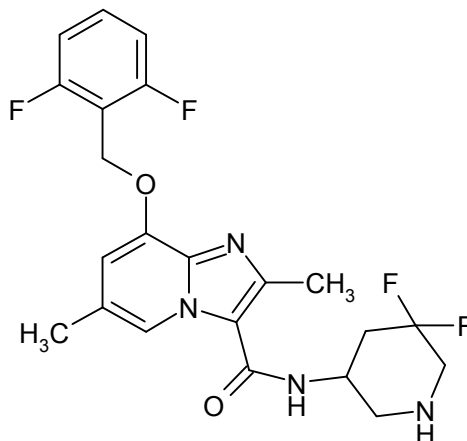
15 80 mg (0,19 mmol) de (1-[[8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 330A, 50 mg (0,21 mmol) de 2,3,5,6-tetrafluorobencilbromuro, 135 mg (0,41 mmol) de carbonato de cesio y 3 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 4 ml de DMF y la mezcla se calentó durante 60 min en un baño de aceite cálido precalentado a 60 °C. La solución de reacción se concentró y se secó durante la noche a alto vacío. El residuo se aceptó en 1 ml de éter dietílico, se añadieron 0,94 ml (1,88 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 60 mg del compuesto objetivo (68% d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,73$  min

25 EM (ES pos):  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 312

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(5,5-difluoropiperidin-3-il)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



89 mg (0,16 mmol) de 5-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 338A se cargaron inicialmente en 0,8 ml de éter dietílico, se mezclaron con 0,78 ml (1,55 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron al residuo diclorometano y una gota de metanol y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se retiraron por filtración y se concentraron. Esto dio 67 mg del compuesto objetivo (91% d. t.).

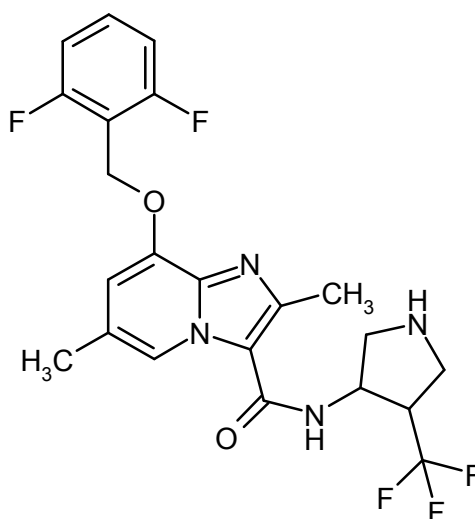
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

EM (ES pos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,22 - 1,28$  (m, 1H), 1,99 - 2,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,38 - 2,45 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,57 - 2,64 (m, 1H), 2,82 - 2,98 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 2H), 4,12 - 4,23 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

### Ejemplo 313

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-[4-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)



18 mg (0,03 mmol) de 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato trifluoroacetato de *rac-terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) del Ejemplo 339A se cargaron inicialmente en 0,1 ml de éter dietílico, se añadieron 0,13 ml (0,26 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa en capa fina (fase móvil: diclorometano/metanol = 20/1). Esto dio 5,8 mg del compuesto objetivo (45% d. t.).

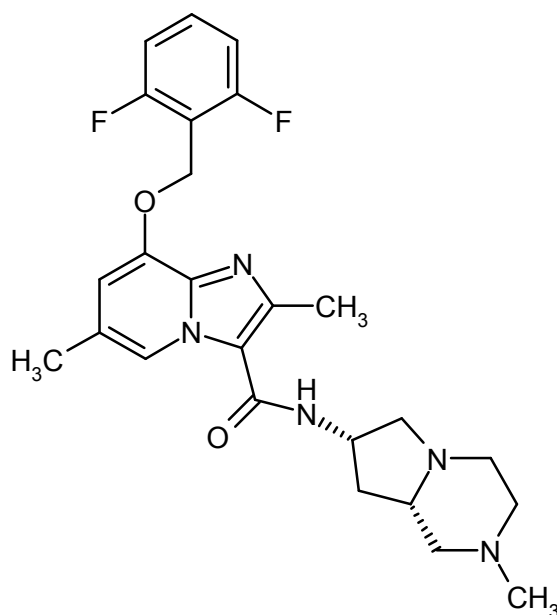
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

EM (ES pos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 2,90 - 2,98 (m, 1H), 3,04 - 3,22 (m, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 2H), 4,51 - 4,59 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

### Ejemplo 314

8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-[(7S,8aS)-2-metiloctahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 111 mg (0,29 mmol) de HATU y 0,20 ml (1,13 mmol) de N,N-diisopropililamina se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min, se añadieron luego a temperatura ambiente 88 mg (0,29 mmol) de (7S,8aS)-2-metiloctahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-amina, triclóridrato dihidrato (comercialmente disponible, número de registro CAS: 1268326-45-9) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió a TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se combinaron, el disolvente se concentró y el residuo se liofilizó. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 81 mg del compuesto objetivo (75% d. t.).

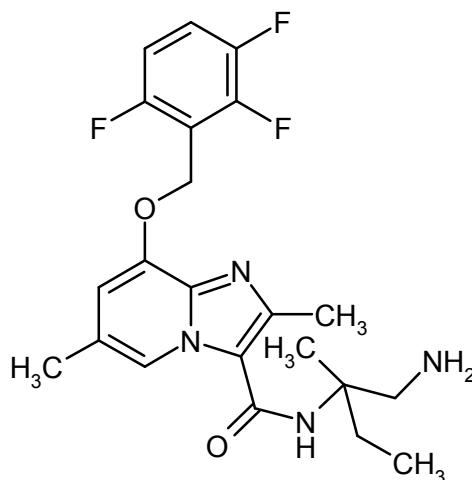
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

EM (ES pos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36 - 1,49$  (m, 1H), 1,84 - 2,05 (m, 1H), 2,06 - 2,28 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,72 - 2,84 (m, 1H), 2,86 - 3,00 (m, 3H), 4,40 (quint, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,24 (quint, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

### Ejemplo 315

*ent*-N-(1-Amino-2-metilbutan-2-il)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20

165 mg (0,24 mmol) de {2-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilbutil}carbamato de bencilo del Ejemplo 340A se cargaron inicialmente en 2,5 ml de etanol y se añadieron en atmósfera de argón 17 mg (0,02 mmol) de hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono. Luego la mezcla se

hidrogenó 2,5 horas a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se hidrogenó después a temperatura ambiente y a presión estándar durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se absorbió en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 90 mg del compuesto objetivo (84% d. t.).

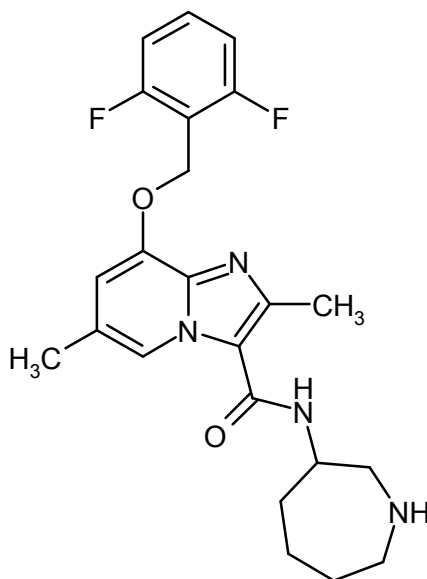
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min

EM (ES pos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,83$  (t, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,57 - 1,72 (m, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,61 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,62 - 7,71 (m, 1H), 8,49 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 316

*rac*-N-(Azepan-3-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 A 193 mg (0,30 mmol) de 3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]azepan-1-carboxilato trifluoroacetato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 341A se añadieron 1,5 ml (3,00 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró,

20 el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 114 mg del compuesto objetivo (89% d. t.).

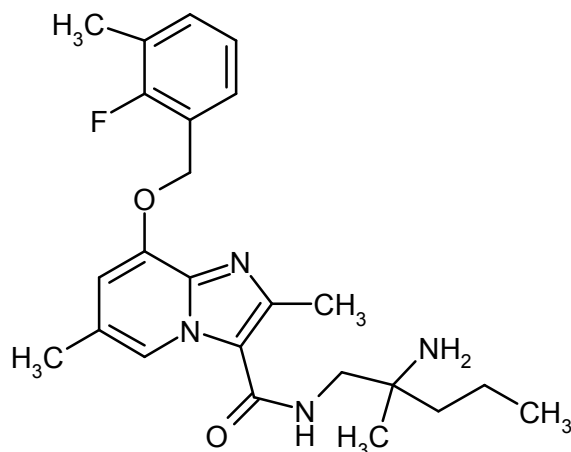
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min

EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,43 - 1,74$  (m, 5H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,92 - 2,99 (m, 1H), 3,98 - 4,08 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

## Ejemplo 317

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2-fluoro-3-metilbencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



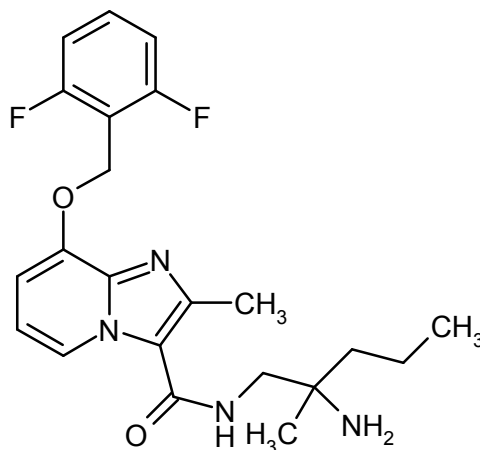
90 mg (0,21 mmol) de (1-[[[8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 330A, 47 mg (0,23 mmol) de 2-fluoro-3-metilbencilbromuro, 152 mg (0,46 mmol) de carbonato de cesio y 3,5 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 4 ml de DMF y la mezcla se calentó durante 30 min en un baño de aceite precalentado hasta 60 °C. La solución de reacción se concentró y durante la noche se secó a alto vacío. El residuo se extrajo en 1 ml de éter dietílico, se mezcló con 1,06 ml (2,11 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 48 mg del compuesto objetivo (53% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min

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

### 15 Ejemplo 318

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



50 mg (0,07 mmol) de {1-[[[6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 292A se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 0,7 ml de etanol, se añadieron 7 mg (0,01 mmol, al 10%) de paladio sobre carbono y la mezcla se hidrogenó durante 1 hora a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 60/1). Esto dio 27 mg del compuesto objetivo (94% d. t.).

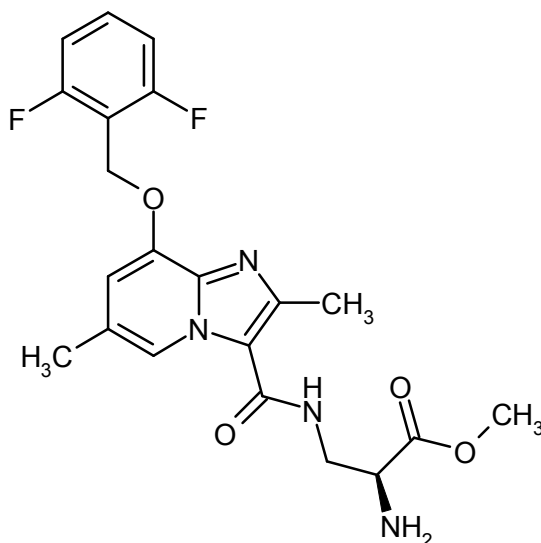
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

EM (ES pos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,21 - 1,42 (m, 4H), 1,43 - 1,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 8,64 (d, 1H).

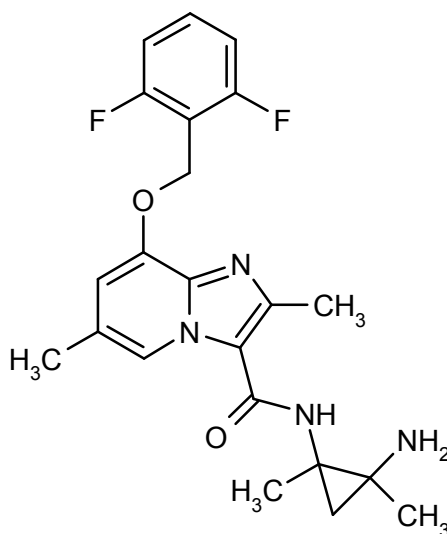
**Ejemplo 319**

3-[(8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-L-alaninato de metilo



75 mg (0,14 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-L-alaninato de metilo del Ejemplo 351A se cargaron inicialmente en 0,7 ml de éter dietílico, se añadieron 0,67 ml (1,35 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 55 mg del compuesto objetivo (92% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,84 - 2,03$  (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 3,56 - 3,61 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,89 - 6,94 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H).

**Ejemplo 320***rac*-N-(2-Amino-1,2-dimetilciclopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (racemato)

A 631 mg (2,41 mmol) de *rac*-1,2-dimetilciclopropan-1,2-diamindihidrobromuro (descrito en: W. v. d. Saal et al. Liebigs Annalen der Chemie 1994, 569-580) se añadieron 0,94 ml de DMF y 1,26 ml (7,22 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se calentó a 60 °C. Una solución de 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-

difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 0,21 ml (1,20 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 275 mg (0,72 mmol) de HATU en 2,8 ml DMF, que se había agitado de antemano durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min a 60 °C. Agua y TFA se añadieron a la mezcla y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el filtrado se concentró y el residuo se concentró. Esto dio 175 mg del compuesto objetivo (70% d. t.).

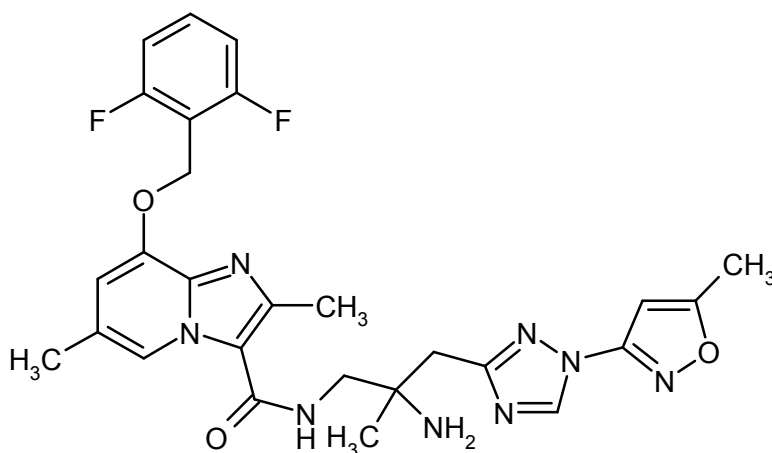
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,54$  (d, 1 H), 0,67 (d, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,79 (s. a., 2 H), 2,31 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,41 - 8,45 (m, 1 H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### 15 Ejemplo 321

*rac*-N-{2-Amino-2-metil-3-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



114 mg (0,34 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21<sup>a</sup>, 143 mg (0,38 mmol) de HATU y 0,18 ml (1,03 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 2,2 ml de DMF, la mezcla agitó durante 20 min, luego se añadieron a 0 °C 105 mg (0,44 mmol) de *rac*-2-metil-3-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propan-1,2-diamina del Ejemplo 353A y la mezcla se agitó durante 60 min a 0 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto concentradas se dividieron entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 73 mg del compuesto objetivo (38% d. t.).

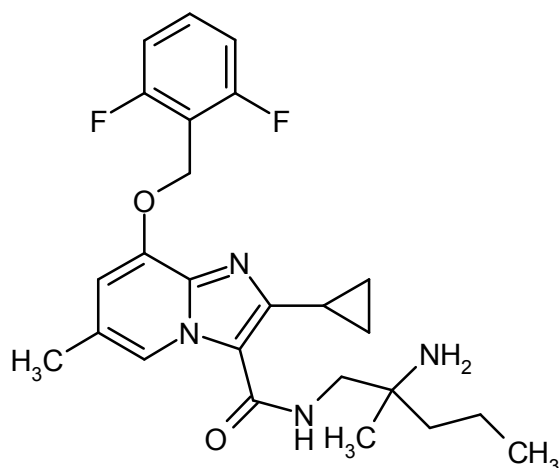
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

EM (ES pos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,11$  (s, 3H), 1,32 - 1,46 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,49 (s. a., 3H), 2,57 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,53 - 7,67 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

### Ejemplo 322

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



74 mg (0,10 mmol) de {1-((2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 357A en atmósfera de argón se cargaron inicialmente en 1 ml de etanol, se añadieron 11 mg (0,01 mmol) de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó 1 hora a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, se lavó con etanol y se concentró. El producto se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 41 mg del compuesto objetivo (82% d. t.).

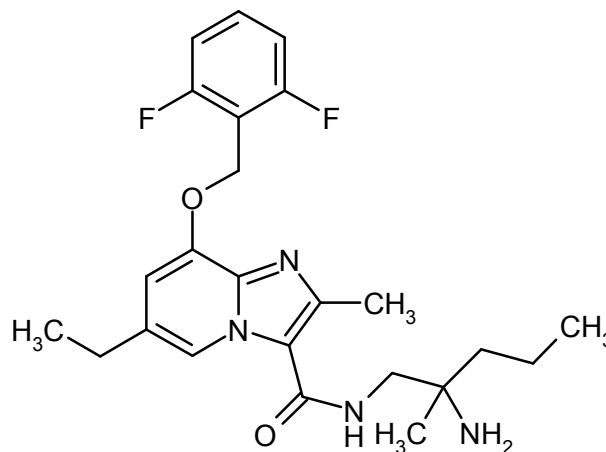
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86$  (t, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 4H), 1,00 (s, 3H), 1,21 - 1,42 (m, 4H), 1,54 - 2,00 (s. a., 2H), 2,25 - 2,34 (m, 4H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,54 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 323

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 mg (0,04 mmol, pureza del 76%) de {1-((8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 359A se disolvieron en 0,5 ml de etanol y se añadieron en atmósfera de argón 2,3 mg (0,002 mmol) de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se hidrogenó luego 2 horas a temperatura ambiente a presión estándar. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, se lavó la torta del filtro con etanol y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1). Esto dio 2,8 mg del compuesto objetivo (13% d. t., pureza del 92%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min

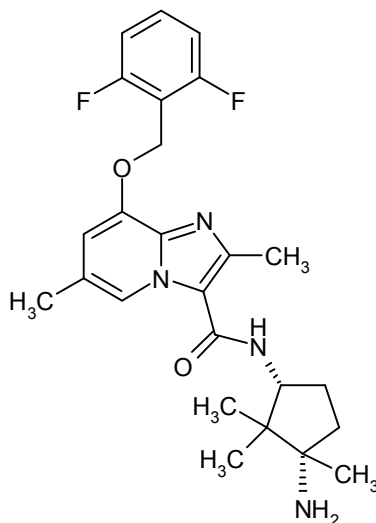
EM (ES pos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,04$  (s, 3H), 1,23 (t, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 6H), 1,42 - 1,57 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,94 - 6,96 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 8,48 - 8,51 (m, 1H).



**Ejemplo 324**

N-[(1*R*,3*S*)-3-Amino-2,2,3-trimetilciclopentil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,23 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A ,  
 5 112 mg (0,29 mmol) de HATU y 0,20 ml (1,13 mmol) de N,N-diisopropiletamina se cargaron inicialmente en 2,2 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadieron a temperatura ambiente 63 mg (0,29 mmol) de diclorhidrato de (1*S*,3*R*)-1,2,2-trimetilciclopentan-1,3-diamina y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió TFA a la solución de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y  
 10 secaron a alto vacío. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Esto dio 90 mg del compuesto objetivo (85% d. t.).

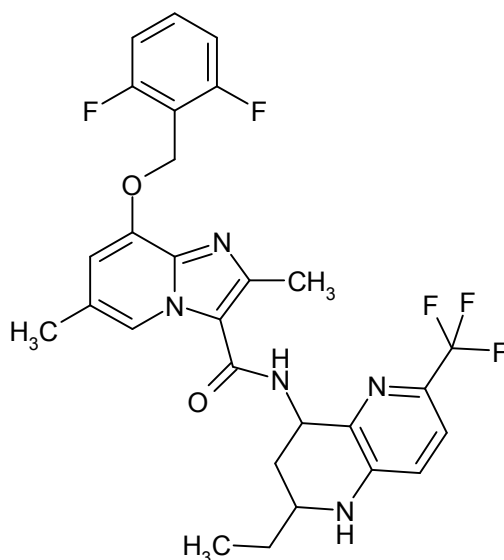
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,86 - 0,92$  (m, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,56 - 1,66 (m, 1H), 1,70 (t, 2H), 2,07 - 2,17 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,65 (s, 1H).

**Ejemplo 325**

20 *ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-4-il]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



50 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 69 mg (0,18 mmol) de HATU y 0,13 ml (0,75 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,5 ml de DMF, la mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadieron 51 mg (0,18 mmol) de *ent*-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-amina clorhidrato del Ejemplo 361A a temperatura ambiente y la mezcla se agitó 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido formado se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Esto dio 66 mg del compuesto objetivo (76% d. t.).

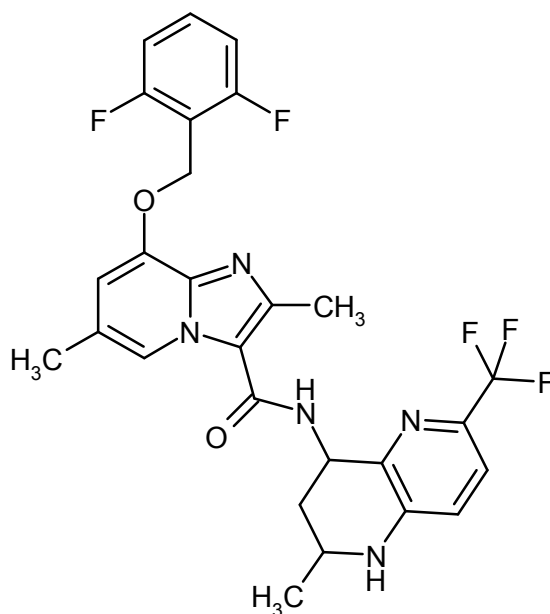
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,12$  min

EM (ES pos):  $m/z = 560$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (t, 3H), 1,48 - 1,72 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 5,20 - 5,27 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

### Ejemplo 326

*ent*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



49 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 67 mg (0,18 mmol) de HATU y 0,13 ml (0,74 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,5 ml de DMF, a temperatura ambiente se añadieron 47 mg (0,18 mmol) de *ent*-2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-amina clorhidrato del Ejemplo 363A y la mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido producido se filtró y se secó a alto vacío. Esto dio 63 mg del compuesto objetivo (74% d. t.).

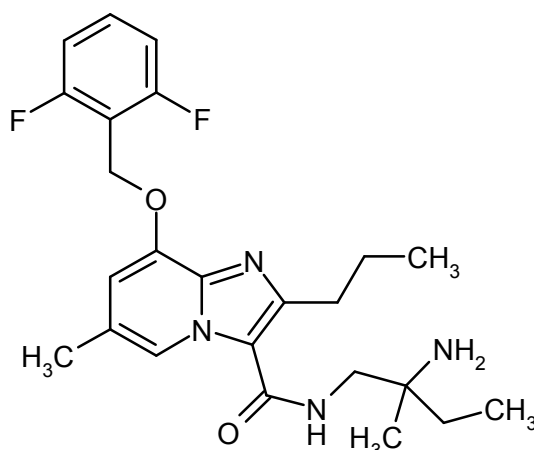
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,06$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,91$  - 0,97 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,62 - 1,73 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (s. a., 3H), 3,66 - 3,78 (m, 1H), 5,20 - 5,27 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

### Ejemplo 327

*ent*-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 107 mg (0,18 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 366A en 3 ml de DMF, se añadieron 15 mg de paladio sobre carbono activo al 10% y la mezcla se hidrogenó 2 horas a presión normal a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, la torta del filtro se lavó bien con DMF y se concentró. El residuo se aceptó en etanol y se filtró una vez más sobre celite y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/7 N amoniaco en metanol: 1/0 a 5/1). Esto dio 77 mg del compuesto objetivo (93% d. t.).

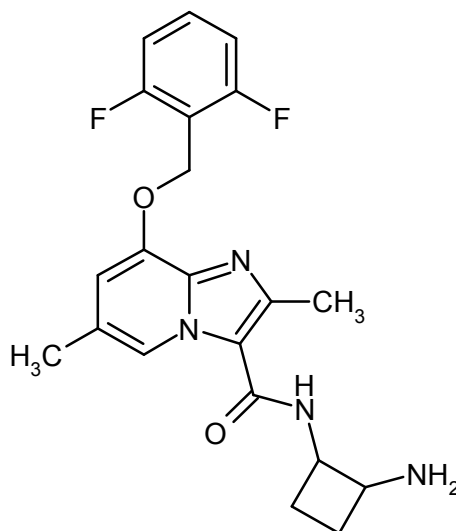
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,71$  min

EM (ES pos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,82 - 0,93$  (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 1,31 - 1,45 (m, 2H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 328

*ent*-N-(2-Aminociclobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



77 mg (0,15 mmol) de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *ent-terc*-butilo (Enantiómero A) del Ejemplo 368A se cargaron inicialmente en 0,8 ml de éter dietílico, se añadieron 0,77 ml (1,54 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 56 mg del compuesto objetivo (89% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

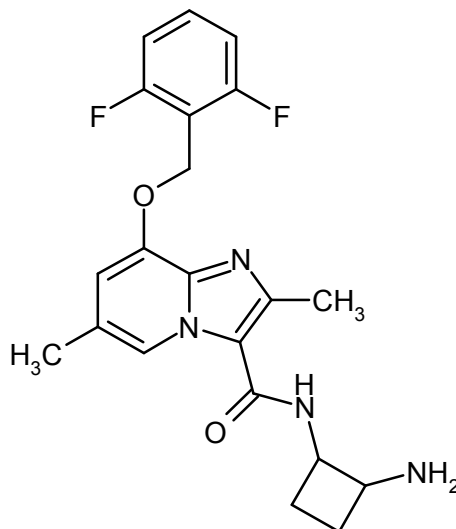
EM (ES pos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32 - 1,45$  (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,49 (s. a., 3H), 3,25 - 3,30 (m, 1H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m,

1H), 8,00 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 329

*ent-N*-(2-Aminociclobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5 67 mg (0,13 mmol) de {2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]ciclobutil}carbamato de *ent-terc*-butilo (enantiómero B) del Ejemplo 369A se cargaron inicialmente en 0,7 ml de éter dietílico, se añadieron 0,67 ml (1,34 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 51 mg del compuesto objetivo (94% d. t.).

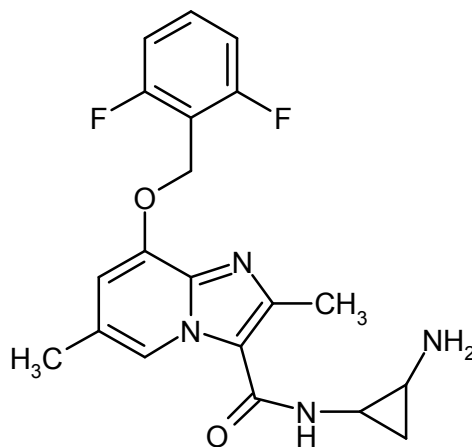
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ES pos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,32 - 1,45$  (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,49 (s. a., 3H), 3,25 - 3,30 (m, 1H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 330

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



20 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 206 mg (0,54 mmol) de HATU y 0,47 ml (2,71 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,34 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó lentamente gota a gota a 0,54 ml (1,13 mmol) de *rac*-ciclopropan-1,2-diamina clorhidrato en 0,45 ml de DMF y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de reacción TFA y el producto se

purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 10/1). Esto dio 18 mg del compuesto objetivo (10% d. t.).

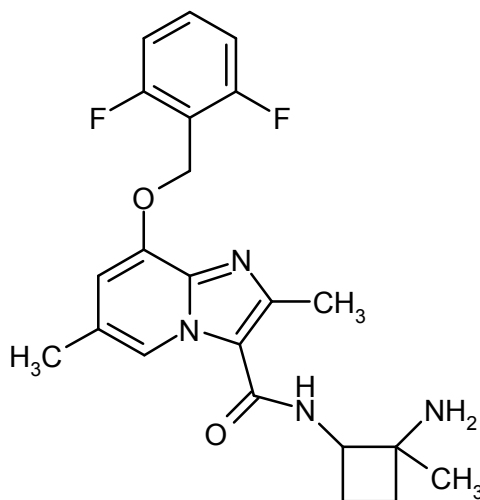
5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,66 - 0,72$  (m, 1H), 0,73 - 0,79 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,33 - 2,36 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

### 10 Ejemplo 331

*rac*-N-(2-Amino-2-metilciclobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21<sup>a</sup>, 206 mg (0,54 mmol) de HATU y 0,47 ml (2,71 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,34 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota a 0,54 ml (1,81 mmol) de *rac*-1-metilciclobutan-1,2-diamina diclorhidrato (descrito en: K.-H. Scholz; J. Hinz; H.-G. Heine; W. Hartmann, Liebigs Annalen der Chemie, 1981, 248-255; Duschinski; Dolan Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 2079, 2082) en 0,9 ml de DMF y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua / TFA a la solución de reacción y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones concentradas se aceptaron en diclorometano y un poco de metanol y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 100 mg del compuesto objetivo (52% d. t.).

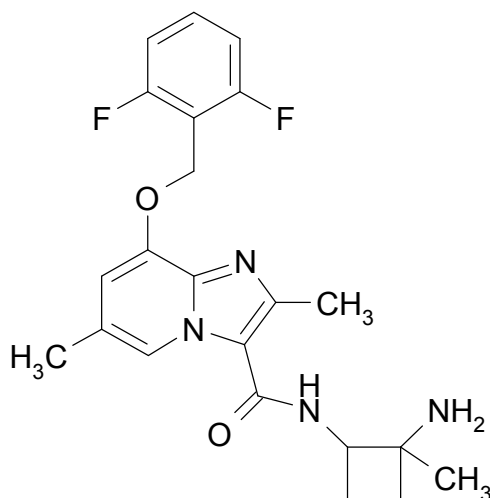
25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12$  (s, 3H), 1,57 - 1,73 (m, 3H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,51 (s. a., 3H), 4,20 (c, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

### 30 Ejemplo 332

*ent*-N-[2-Amino-2-metilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



95 mg de rac-N-[2-amino-2-metilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 331) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 20 ml/min; temperatura: 20 °C, detección: 250 nm].

Enantiómero A: 29 mg (>99% ee)

$R_t$  = 9,47 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm].

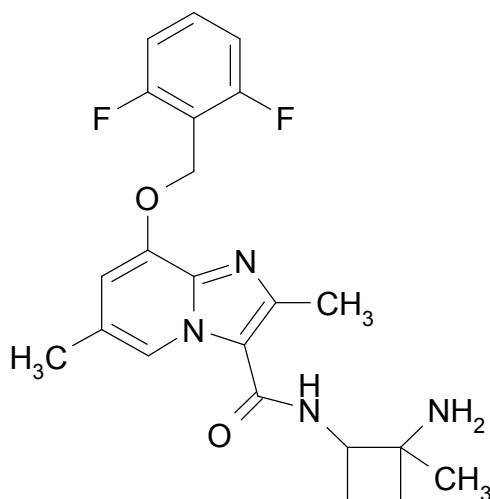
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,55 min

EM (ES pos): m/z = 415 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,12 (s, 3 H), 1,55 - 1,75 (m, 3 H), 1,85 - 2,01 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,21 (c, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H).

### Ejemplo 333

ent-N-[2-Amino-2-metilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



95 mg de rac-N-[2-amino-2-metilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 331) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal 20 ml/min; temperatura: 20 °C, detección: 250 nm].

Enantiómero B: 32 mg (pureza del 90%, >83% ee)

$R_t$  = 15,21 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm].

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,55 min

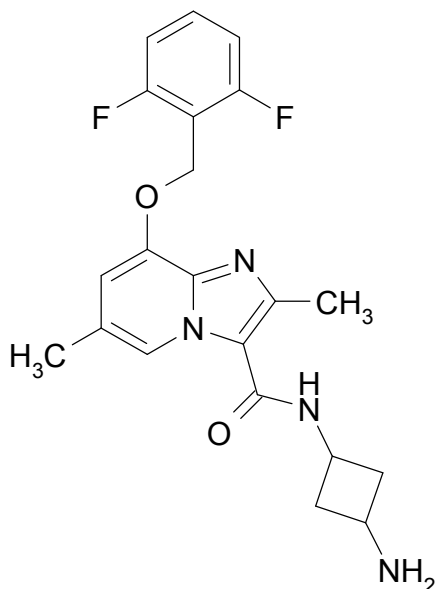
EM (ES pos): m/z = 415 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,12 (s, 3 H), 1,55 - 1,75 (m, 3 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,21 (c, 1

H), 5,28 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H).

### Ejemplo 334

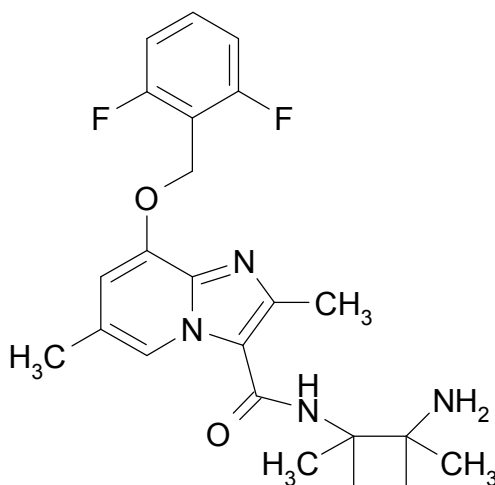
N-(3-Aminociclobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla cis/trans)



- 5 A 287 mg (1,81 mmol) de ciclobutan-1,3-diamina diclorhidrato (mezcla cis/trans) se añadieron 0,75 ml DMF, 0,94 ml (5,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,75 ml de DMSO y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se calentó hasta 60 °C. 0,75 ml de DMSO se añadieron y luego se añadió una solución de
- 10 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 0,16 ml (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 206 mg (0,54 mmol) de HATU en 1,3 ml de DMF, que se había agitado de antemano durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 30 min a 60 °C, luego se añadieron agua y TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se
- 15 concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el filtrado se concentró y el residuo se concentró. Esto dio 110 mg del compuesto objetivo (60% d. t.).
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 401(M+H)^+$   
 20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 1,66 - 1,82$  (m, 3 H), 1,94 - 2,06 y 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,97 - 3,08 y 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,24 (t, 2 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 7,92 y 8,08 (d y d, 1 H), 8,35 - 8,40 (m, 1 H).

### Ejemplo 335

*rac*-N-[2-Amino-1,2-dimetilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 A 451 mg (2,41 mmol) de rac-1,2-dimetilciclobutan-1,2-diamina diclorhidrato (descrito en: K.-H. Scholz; J. Hinz; H.-G. Heine; W. Hartmann, Liebigs Annalen der Chemie, 1981, 248-255; J. L. Gagnon; W. W. Zajac, Sintetic  
 10 Communications 1996, 26, 837-846) se añadieron 1 ml de DMF, 1,26 ml (7,22 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 2 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60 °C. Se añadió gota a gota una solución de 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-  
 [(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 0,21 ml (1,20 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 275 mg (0,72 mmol) de HATU en 1,8 ml DMF, que se había agitado de antemano durante 10  
 15 min a temperatura ambiente. La solución se agitó 30 min a 60 °C, luego se añadieron agua y TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de  
 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con  
 20 diclorometano, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se concentró. Esto dio 198 mg del compuesto objetivo (77% d. t.).

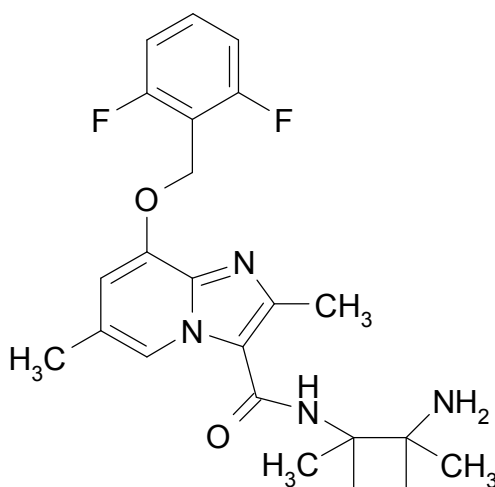
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

15 EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,23$  (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,60 - 1,76 (m, 3 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

### Ejemplo 336

20 *ent*-N-[(2-Amino-1,2-dimetilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  
 (enantiómero A)



25 190 mg de rac-N-[2-amino-1,2-dimetilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 335) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 45% de isopropanol, 50% de isohexano, 5%+ isopropanol + 2% de dietilamina, caudal 20 ml/min; temperatura: 25 °C, detección: 210 nm].

Enantiómero A: 20 mg (>99% ee)

$R_t = 6,26$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol +



0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

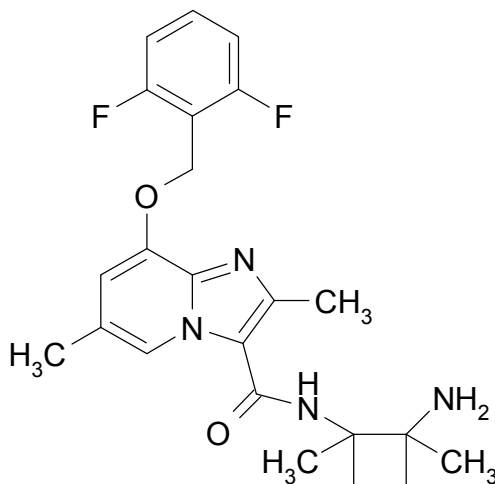
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,59$  min

EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,25$  (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,63 – 1,82 (m, 3 H), 1,93 – 2,04 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H).

### Ejemplo 337

*ent*-N-[(2-Amino-1,2-dimetilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



10 190 mg de *rac*-N-[(1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-dimetilciclobutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 335) se separaron en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 45% de isopropanol, 50% de isohexano, 5%+ isopropanol + 2% de dietilamina, caudal 20 ml/min; temperatura: 25 °C, detección: 210 nm].

Enantiómero B: 16 mg (>99% ee)

15  $R_t = 13,44$  min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm].

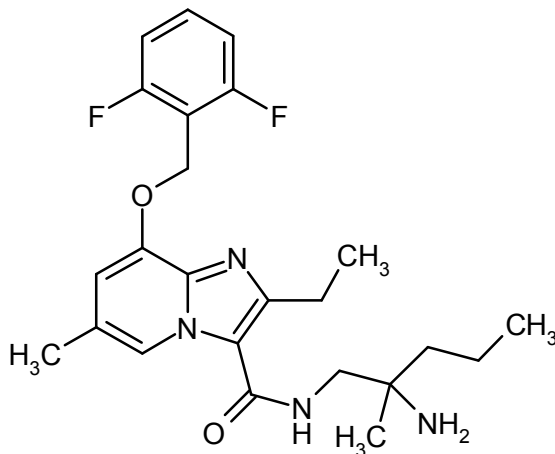
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,59$  min

EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 1,26$  (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,61 - 1,78 (m, 3 H), 1,93 – 2,04 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H).

### Ejemplo 338

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 180 mg (0,26 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il}carbomato de *ent*-bencilo trifluoroacetato del Ejemplo 370A se disolvieron en 2,8 ml de etanol y en atmósfera de argón con 18,2 mg (0,03 mmol) de hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono. Luego se hidrogenó

la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente a presión normal. La mezcla de reacción se transfirió a tierra de diatomeas y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 50/1). Esto dio 94 mg del compuesto objetivo (81% d. t.).

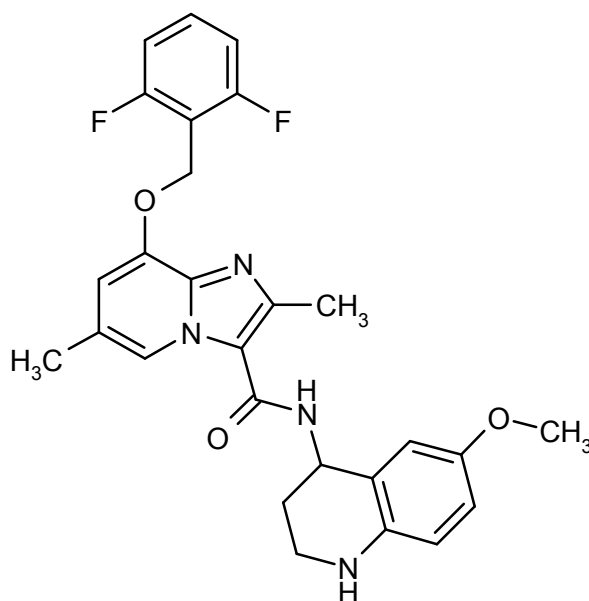
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,26 - 1,40 (m, 4H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,14 - 3,25 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,71 (m, 2H), 8,41 (s, 1H).

### Ejemplo 339

10 *rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 126 mg (0,33 mmol) de HATU y 117 mg (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 62 mg (0,35 mmol) de *rac*-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción acetonitrilo, TFA y agua y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato 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. Esto dio 129 mg (87% d. t.) del compuesto del título.

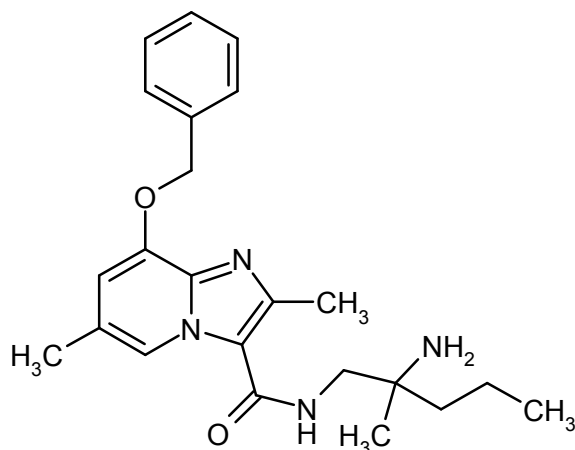
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,82$  min

EM (ES pos):  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,89 - 2,10$  (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 5,12 - 5,20 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,42 - 5,47 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,59 - 6,65 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

### Ejemplo 340

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,15 mmol) de [1-((8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-2-metilpentan-2-il]carbamato de *rac-tert*-butilo del Ejemplo 329A se cargaron inicialmente en 0,74 ml de éter dietílico, se añadieron 0,74 ml (1,47 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después, el residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 57 mg del compuesto objetivo (96% d. t.).

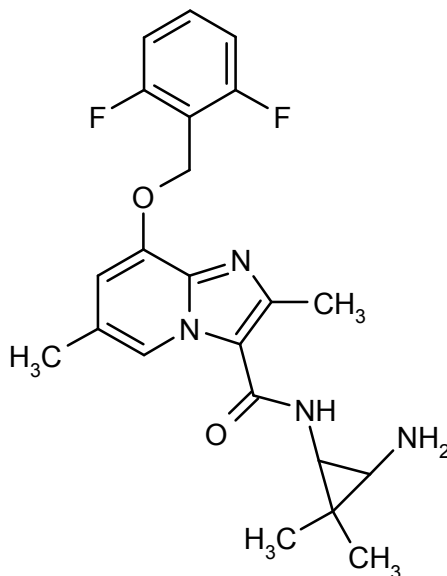
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

EM (ES pos):  $m/z = 395$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,24 - 1,43 (m, 4H), 1,52 - 1,92 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 8,45 (s, 1H).

#### Ejemplo 341

*rac*-N-(3-Amino-2,2-dimetilciclopropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (racemato)



A 195 mg (1,13 mmol) de *rac*-3,3-dimetilciclopropan-1,2-diamina diclorhidrato de (descrito en: G.-Q. Feng et al. Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 2775-2780) se añadieron 0,5 ml de DMF y 0,39 ml (2,26 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Una solución de 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 0,47 ml (2,71 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 206 mg (0,54 mmol) de HATU en 1,34 ml DMF, que se había agitado durante 10 min de antemano a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se añadieron después agua y TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron y el residuo

se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se concentró. Esto dio 78 mg del compuesto objetivo (40% d. t.).

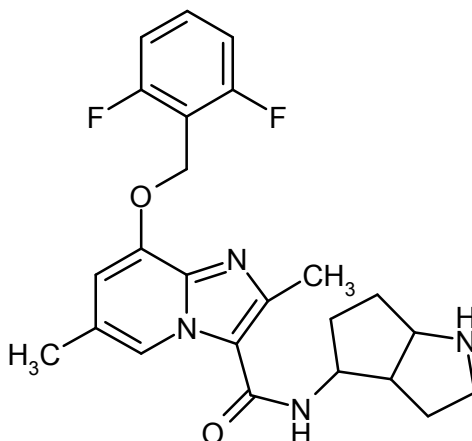
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

5 EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0,99$  (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 2,15 – 2,18 (m, 1 H), 2,28 -2,32 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,39 – 8,43 (m, 1 H).

### Ejemplo 342

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-(octahidrociclopenta[b]pirrol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10

115 mg (0,21 mmol) de 4-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 371A se cargaron inicialmente en 1 ml de éter dietílico, se añadieron 1 ml (2,13 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se mezcló con diclorometano y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se liofilizó. Esto dio 72 mg del compuesto objetivo (75% d. t.).

15

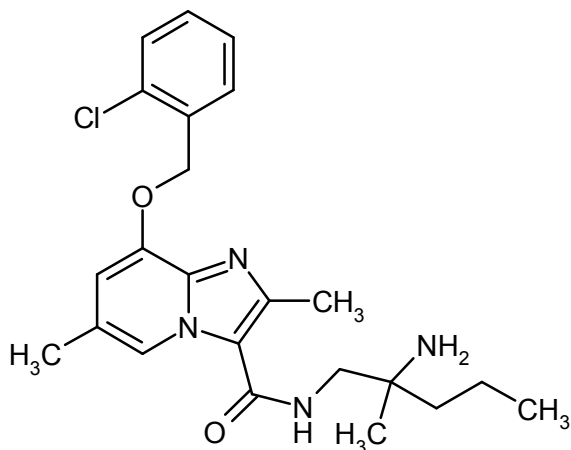
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,57$  min

20 EM (ES pos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,47 - 1,66$  (m, 4H), 1,67 - 1,79 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,84 - 2,92 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

### Ejemplo 343

25 *rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2-clorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



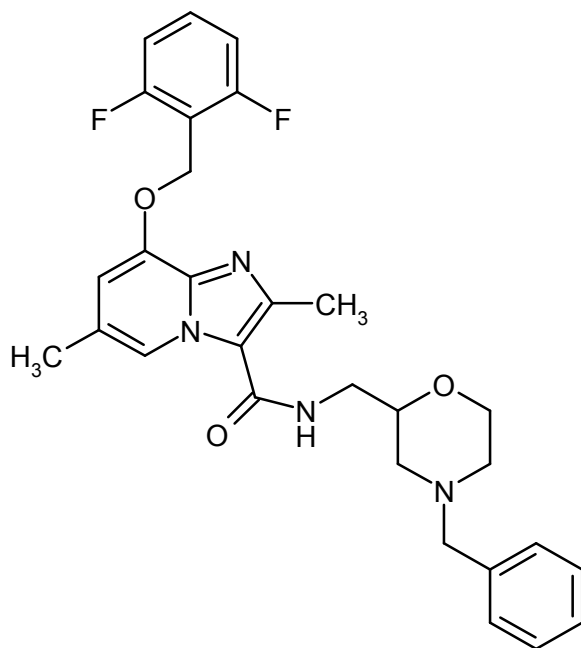
80 mg (0,19 mmol) de (1-[(8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)carbamato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 330A, 33 mg (0,21 mmol) de 2-clorobencilcloruro, 135 mg (0,41 mmol) de carbonato

de cesio y 3,1 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 3,6 ml de DMF y la mezcla se calentó durante 30 min en un baño de aceite cálido precalentado hasta 60 °C. La solución de reacción se concentró y durante la noche se secó a alto vacío. El residuo se extrajo en 1 ml de éter dietílico, se añadieron 0,94 ml (1,88 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de metanol/agua con adición de 0,1% ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron. El residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato 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 se liofilizaron. Esto dio 49 mg del compuesto objetivo (61% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 344

*rac-N-[(4-Bencilmorfolin-2-il)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida*



20 mg (0,06 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21<sup>a</sup>, 25 mg (0,07 mmol) de HATU y 0,05 ml (0,30 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron en 0,4 ml de DMF y la mezcla se agitó 20 min. Luego se añadieron a 0 °C 24,8 mg (0,12 mmol) de *rac*-1-(4-bencilmorfolin-2-il)metanamina y la mezcla se agitó durante 60 min a 0 °C. Se añadió a la solución de reacción agua / TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 31 mg del compuesto objetivo (94% d. t.).

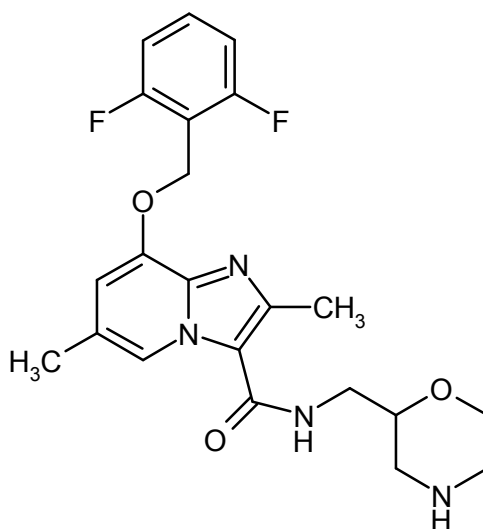
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,94$  min

EM (ES pos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,78 - 1,88$  (m, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 1H), 2,74 - 2,80 (m, 1H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,42 - 3,46 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 3H), 7,28 - 7,34 (m, 4H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,37 (s, 1H).

### 30 Ejemplo 345

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-(morfolin-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



78 mg (0,15 mmol) de *rac-N*-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 344 en atmósfera de argón se cargaron inicialmente en 1,6 ml de etanol, se mezclaron con 16 mg (0,02 mmol) de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión normal durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró por un filtro Millipore, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 43 mg del compuesto objetivo (63% d. t.).

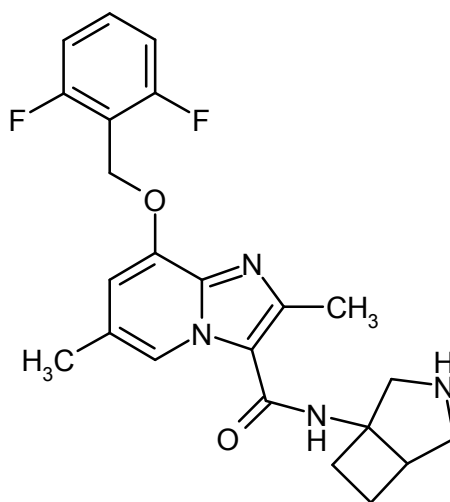
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min

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

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,31$  (s, 3H), 2,41 - 2,46 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 3H), 2,84 - 2,94 (m, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 1H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,42 (s, 1H).

#### 15 Ejemplo 346

*rac-N*-[(3-Azabicyclo[3,2,0]hept-1-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



95 mg (0,18 mmol) de 1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-carboxilato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 372A se cargaron inicialmente en 0,9 ml de éter dietílico, se añadieron 0,88 ml (1,77 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron al residuo diclorometano y una gota de metanol y la mezcla se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 70 mg del compuesto objetivo (90% d. t.).

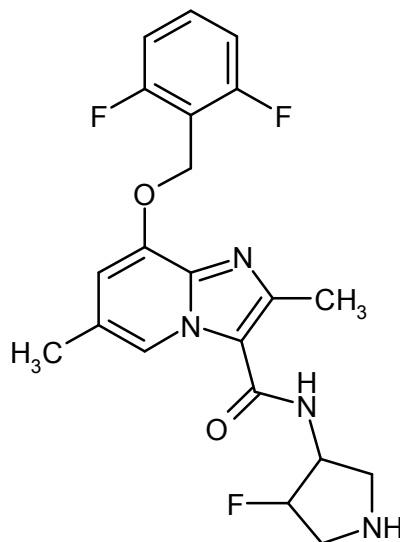
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,58$  min

EM (ES pos):  $m/z = 427 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,38 - 1,48$  (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 347

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-(4-fluoropirrolidin-3-il)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



98 mg (0,15 mmol) de 3-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato trifluoroacetato de *rac*-*tert*-butilo del Ejemplo 373A se cargaron inicialmente en 0,8 ml de éter dietílico, se añadieron 0,77 ml (1,54 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 0,77 ml (1,54 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Esto dio 64 mg del compuesto objetivo (99% d. t.).

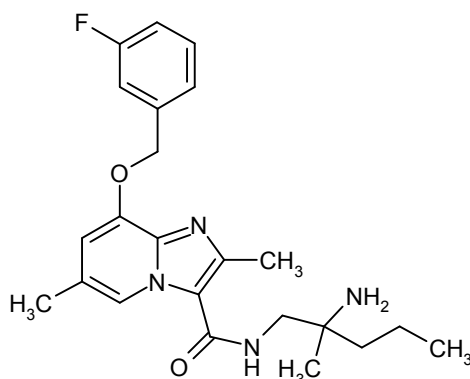
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,63$  min

EM (ES pos):  $m/z = 419 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,13 - 1,35$  (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,76 (t, 1H), 2,90 - 3,04 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 4,26 - 4,42 (m, 1H), 5,02 - 5,21 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

### Ejemplo 348

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(3-fluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

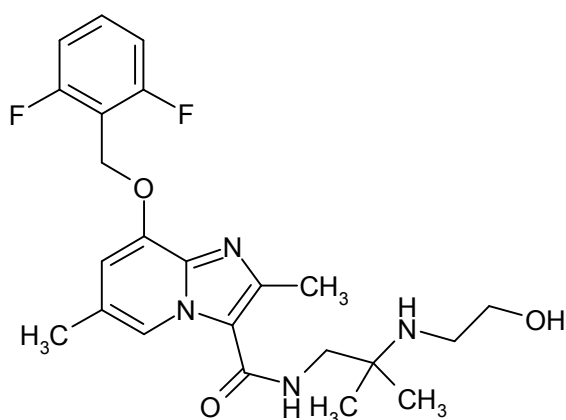


80 mg (0,19 mmol) de (1-[[8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)carbamato

de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 330A, 39 mg (0,21 mmol) de 3-fluorobencilbromuro, 135 mg (0,41 mmol) de carbonato de cesio y 3,1 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 3,6 ml de DMF y la mezcla se calentó durante 30 min en un baño de aceite cálido precalentado a 60 °C. La solución de reacción se concentró y durante la noche se secó a alto vacío. El residuo se extrajo en 0,9 ml de éter dietílico, con 0,94 ml (1,88 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se liofilizó. Esto dio 51 mg del compuesto objetivo (64% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,68$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 349

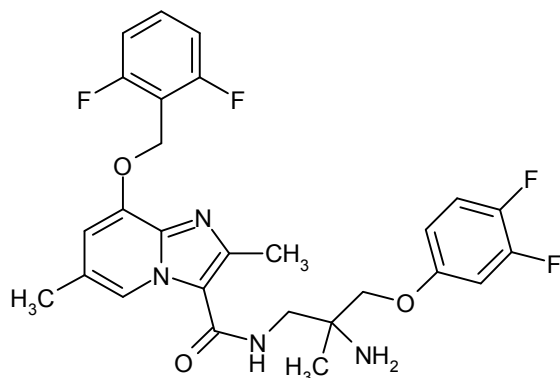
8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}-2-metilpropil}-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



100 mg (0,25 mmol) de N-(2-amino-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 74 se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF y se añadieron 0,023 ml (0,30 mmol) de yodoetanol y 69 mg (0,50 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,23 ml (3,0 mmol) de yodoetanol y 69 mg (0,50 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y se secó a alto vacío. Esto dio 5 mg del compuesto objetivo (4% d. t., pureza del 90 %).  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 1,54 (t, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,24 (d, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 1H), 3,42 (c, 2H), 4,48 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 1H), 8,52 - 8,56 (m, 1H).

### Ejemplo 350

*rac-N*-[2-Amino-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





51 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 64,5 mg (0,17 mmol) de HATU y 0,13 ml (0,77 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min. Luego se añadieron a 0 °C 40 mg (0,19 mmol) de *rac*-3-(3,4-Difluorofenoxi)-2-metilpropan-1,2-diamina del Ejemplo 391A y la mezcla se agitó 45 min a 0 °C. Se añadieron a la solución de reacción acetonitrilo y TFA y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró y se liofilizó. Esto dio 62 mg del compuesto objetivo (72% d. t.).

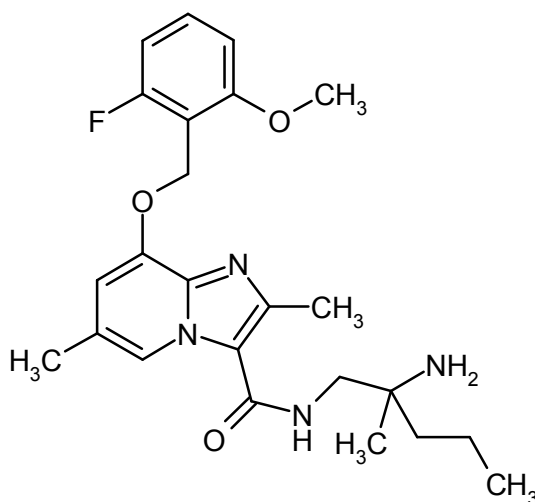
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,80$  min

EM (ES pos):  $m/z = 531$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,29$  (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,53 (s. a., 3H), 3,49 - 3,66 (m, 2H), 3,89 - 3,96 (m, 1H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (c, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,43 (s, 1H).

### Ejemplo 351

*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2-fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



50 mg (0,14 mmol, pureza del 94%) de 8-[(2-fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 375A, 57 mg (0,15 mmol) de HATU y 0,12 ml (0,68 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,9 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron a 0 °C, 28 mg (0,15 mmol) de diclorhidrato de *rac*-2-metilpentan-1,2-diamina del Ejemplo 326A y la mezcla se agitó 30 min a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y un poco de metanol y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 45 mg del compuesto objetivo (71% d. t.).

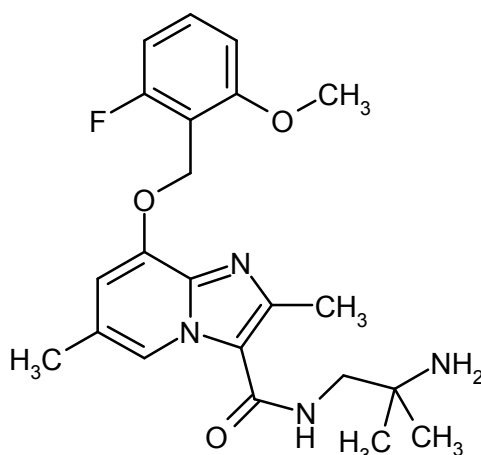
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

EM (ES pos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,22 - 1,44 (m, 4H), 1,72 - 2,11 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,44 (s, 1H).

### Ejemplo 352

N-(2-Amino-2-metilpropil)-8-[(2-fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 50 mg (0,14 mmol, pureza del 94%) 8-[(2-fluoro-6-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 375<sup>a</sup>, 57 mg (0,15 mmol) de HATU y 0,07 ml (0,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,9 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron a 0 °C 0,02 ml (0,15 mmol) de 1,2-diamino-2-metilpropano y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con agua / TFA y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se extrajeron en diclorometano y un poco de metanol y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 48 mg del compuesto objetivo (83% d. t.).

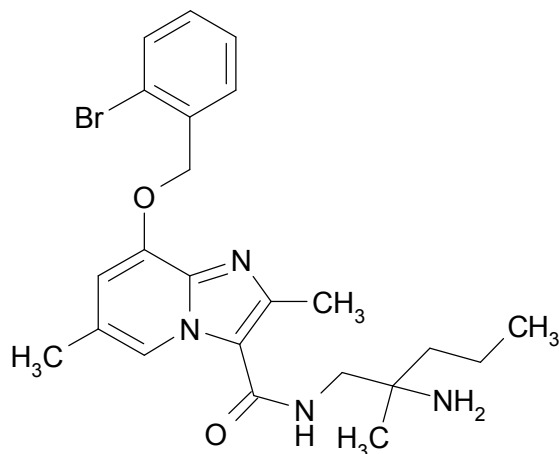
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min

EM (ES pos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,05$  (s, 6H), 1,47 - 1,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,49 (c, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,44 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 353

N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2-bromobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



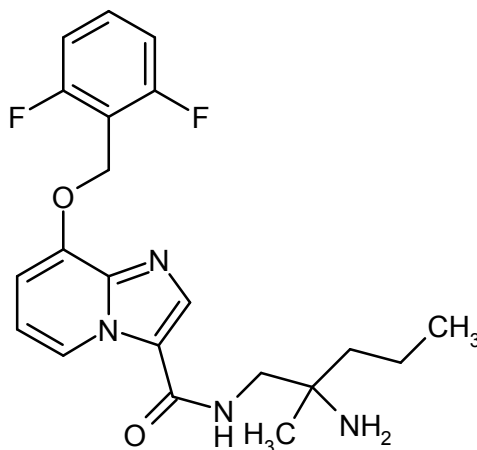
20 80 mg (0,19 mmol) de (1-[[[8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il)carbamato de rac-*terc*-butilo 330A, 53 mg (0,21 mmol) de 2-bromobencilbromuro, 135 mg (0,41 mmol) de carbonato de cesio y 3,1 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio se cargaron inicialmente en 3,6 ml de DMF y la mezcla se calentó durante 30 min en un baño de aceite cálido precalentado a 60 °C. La solución de reacción se concentró y durante la noche se secó a alto vacío. El residuo se aceptó en éter dietílico, se añadieron 0,94 ml (1,88 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. 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. Esto dio 60 mg del compuesto objetivo (67% d. t.).

25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

EM (ES pos):  $m/z = 473 (M+H)^+$

### Ejemplo 354

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 117 mg (0,18 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 376A se cargaron inicialmente en atmósfera de argón en 1,9 ml de etanol, se añadieron 19,2 mg (0,02 mmol) de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó 1 hora a presión estándar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo en Celite y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/amoniaco 2 N en metanol = 40/1 a 30/1). Esto dio 30 mg del compuesto objetivo (41% d. t.).

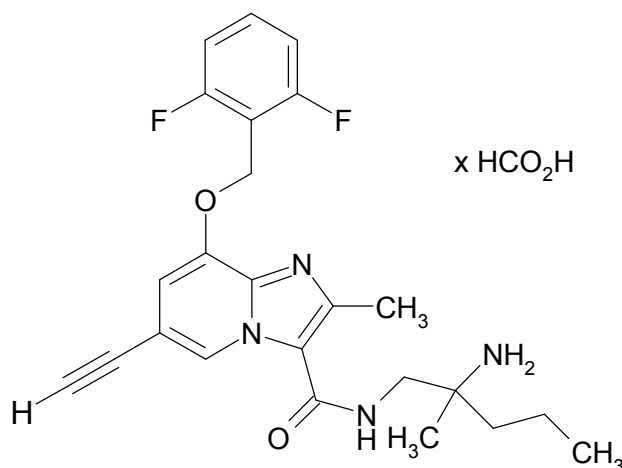
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,67$  min

EM (ES pos):  $m/z = 403 (M+H)^+$

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 0,86$  (t, 4 H), 0,95 (s, 3 H), 1,18 - 1,43 (m, 4 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 3,12 - 3,23 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 6,99 - 7,11 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 9,08 (d, 1 H).

### Ejemplo 355

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida formiato



20 161 mg (0,28 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo del Ejemplo 359A y 0,2 ml de anisol se cargaron inicialmente en 2,5 ml de diclorometano a 0 °C y se añadieron 2,5 ml de una solución de ácido fluorhídrico al 70% en piridina. Luego la mezcla se agitó 6 h a temperatura ambiente y se almacenó a -20 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano y a 0 °C, se añadió gota a gota a 100 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con agua, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% de ácido fórmico). Esto dio 107 mg (78% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,76$  min

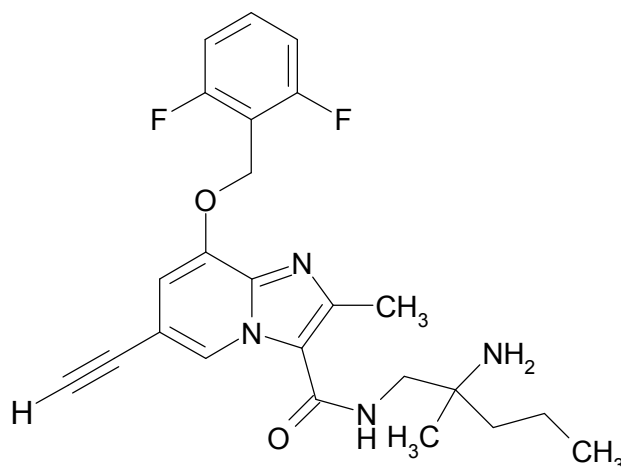
EM (ES pos):  $m/z = 441$  ( $M-HCO_2H+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,86 - 0,93 (d, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,30 - 1,55 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 8,14 (s. a., 1H), 8,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

5

### Ejemplo 356

*ent-N*-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



88 mg (0,18 mmol) de formiato de *ent-N*-(2-amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 355 se disolvieron en diclorometano y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 79 mg del compuesto del título (99% d. t.).

10

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,78$  min

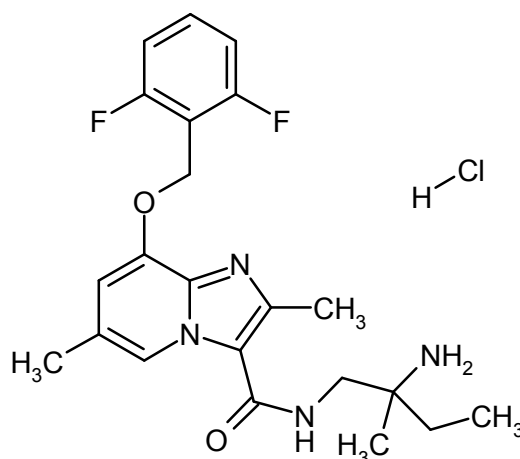
EM (ES pos):  $m/z = 441$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,82 - 0,90 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,25 - 1,41 (m, 4H), 1,68 - 2,15 (s. a., 2H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,76 (s. a., 1H), 8,80 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### Ejemplo 357

20 *ent-N*-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida clorhidrato (enantiómero A)



302 mg (0,71 mmol) de *ent-N*-(2-amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) del Ejemplo 200 se cargaron inicialmente en 5,7 ml de éter dietílico, se añadieron 0,43 ml (0,85 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego el disolvente se concentró. Esto dio 326 mg del compuesto objetivo (99% d. t.).

25

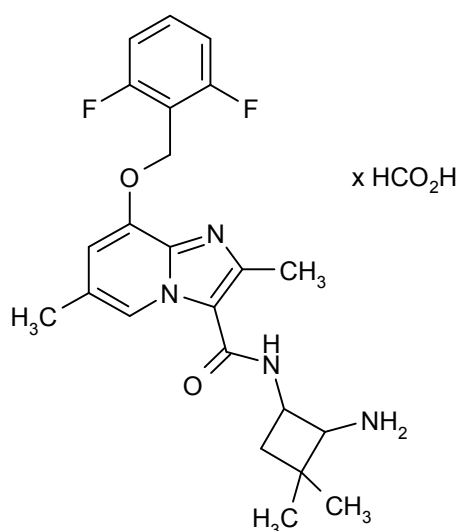
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,64$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 417 (M-HCl+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,95$  (t, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,55 - 1,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,41 - 3,56 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,06 (s. a., 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 1H), 7,87 (s. a., 3H), 8,11 (s. a., 1H), 8,50 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 358

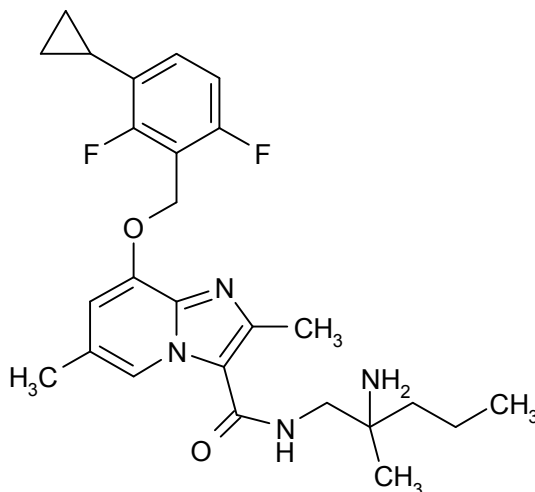
Formiato de N-(2-amino-3,3-dimetilciclobutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla isomérica)



10 200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 21A), 218 mg (0,57 mmol) de HATU y 308 mg (2,39 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 3,5 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadió la mezcla de reacción a una  
 15 mezcla de 296 mg (1,50 mmol) de 3,3-dimetilciclobutan-1,2-diamina diclorhidrato (mezcla isomérica; descrita en: K. Scholz et al. Liebigs Annalen der Chemie, 1981, (2), 248-55; D. Hossain et al. Synthetic Communications 2012 42, 1200-1210; M. Klapper et al. Angewandte Chemie 2003, 115, 4835-4690) y 467 mg (3,61 mmol) de N,N-diisopropiletilamina disuelta en 0,7 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 131 mg (44% d. t.) del compuesto del título.  
 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 429 (M+H)^+$

### 20 Ejemplo 359

*ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

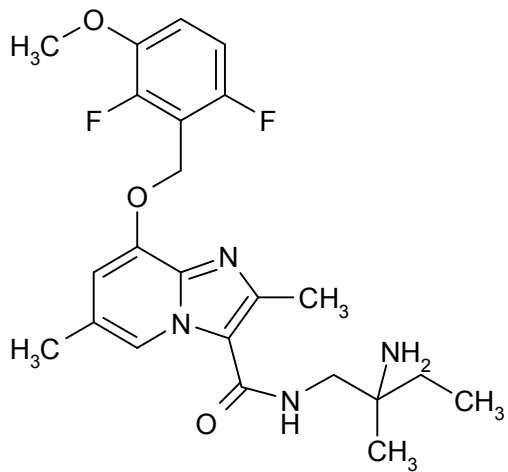


Una mezcla de 159 mg (0,21 mmol) de {1-[(8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-

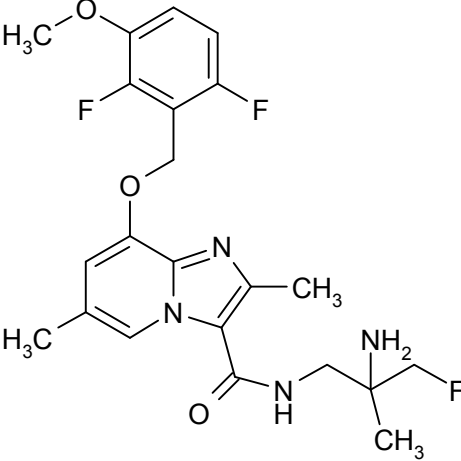
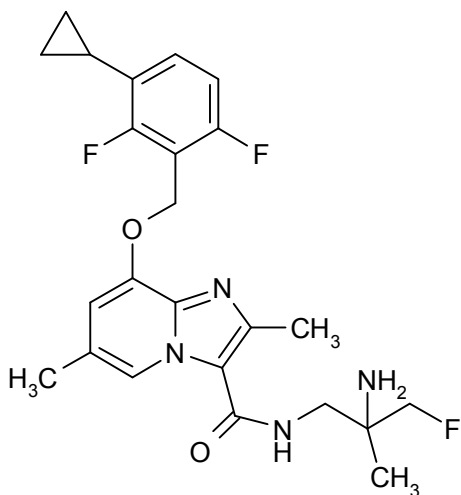
- 5 il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 383A y 45 mg (0,04 mmol) de hidróxido de paladio sobre carbono al 10% en 5,4 ml de etanol se hidrogenó durante 1 h a temperatura ambiente y presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (diclorometano/metanol = 10/1). La fracción de producto se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 75 mg del compuesto del título (73 % d. t.).
- CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,81$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,71 - 0,78 (m, 2H), 0,83 - 0,91 (m, 3H), 0,94 - 1,04 (m, 5H), 1,26 - 1,41 (m, 4H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

- 15 Análogamente al Ejemplo 359 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 15, hidrogenando las correspondientes aminas Cbz-protégidas con paladio sobre carbono (al 10%; 0,1 - 0,3 equivalentes) en etanol a temperatura ambiente a presión estándar en las condiciones de reacción descritas. Los tiempos de reacción eran en este caso de 1 h y 3 h.

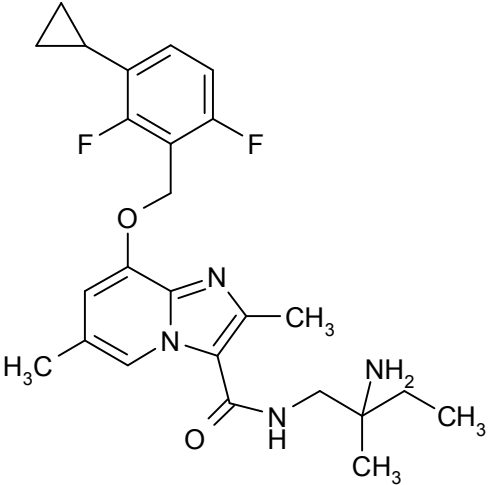
Tabla 15:

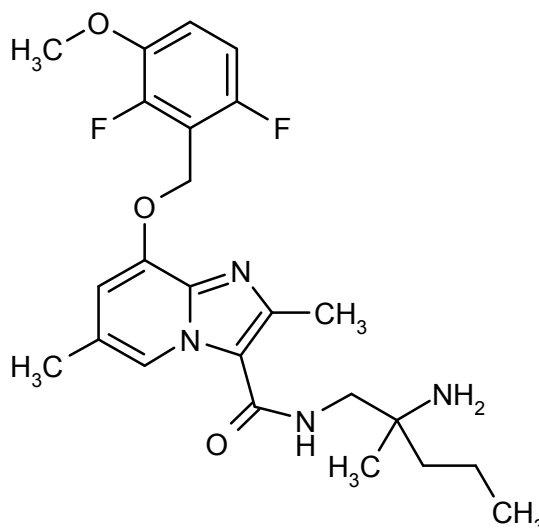
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
360	<p><i>ent</i>-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(36% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,64</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 447</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm] = 0,87 (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,41 - 1,69 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 8,48 (s, 1H) [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
361	<p><i>ent</i>-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(77% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,62</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 451</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 1,03 (d, 3H), 1,57 - 1,71 (s. a., 2H), 2,31 (s, 3H), 3,23 - 3,38 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,09 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>
362	<p>N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(72% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,75</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 461</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,72 - 0,78 (m, 2H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 1,99 - 2,43 (s. a., 2H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 3,25 - 3,40 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,22 - 4,28 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
363	<p><i>ent</i>-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(3-ciclopropil-2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(62% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,76</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 457</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,72 - 0,78 (m, 2H), 0,87 (t, 3H), 0,94 - 1,03 (m, 5H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,16 - 3,29 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].</p>

**Ejemplo 364***ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

- 5 Una mezcla de 205 mg (0,28 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbamato trifluoroacetato de *ent*-bencilo del Ejemplo 386A y 59 mg (0,06 mmol) de hidróxido de paladio sobre carbono al 10% en 7,1 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. Luego la mezcla se filtró por un filtro Millipore. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (diclorometano/metanol = 7,5/1). La fracción de producto se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.
- 10 Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Esto dio 80 mg del compuesto del título (63 % d. t.).



CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,69$  min

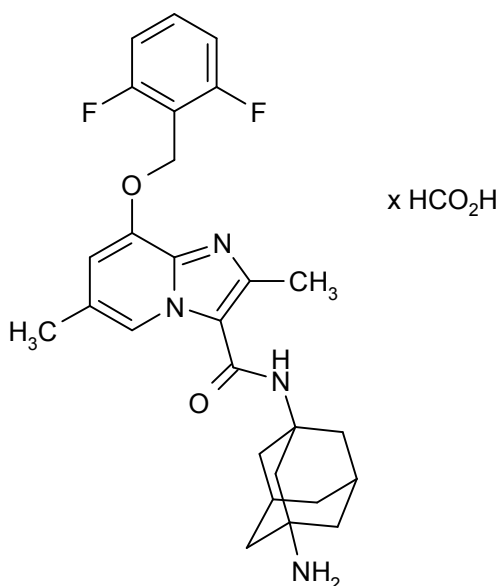
EM (ES pos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,87 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,24 - 1,40 (m, 4H), 1,50 - 1,90 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 8,47 (s, 1H) [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

5

### Ejemplo 365

Formiato de N-(3-aminoadamantan-1-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 206 mg (0,54 mmol) de HATU y 117 mg (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1,3 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A 60 °C, luego se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una mezcla de 324 mg (1,35 mmol) de diclorhidrato de adamantan-1,3-diamina (G. Senchik et al. Inorganica Chimica Acta, 2009, 362(12), 4439-4448) y 700 mg (5,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,6 ml de DMF y 3,2 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60 °C 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se retiró por filtración.

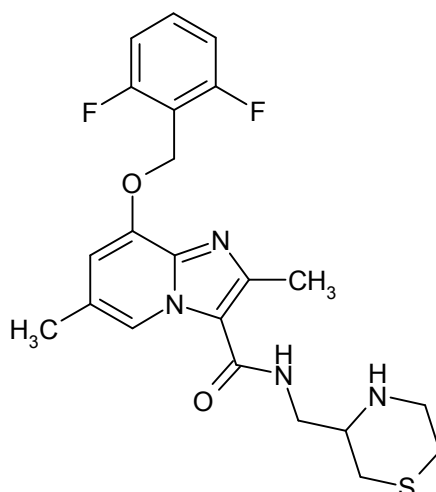
15 El filtrado se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 60 mg (25% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,66$  min

EM (ES pos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 366

20 *rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-2,6-dimetil-N-(tiomorfolin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



13 mg (0,1 mmol) de 1-(tiomorfolin-3-il)metanamina (s. A. Eremeev et. Al. Zhurnal Organicheskoi Khimii, 21(10), 2239-41; 1985) se cargaron inicialmente en una placa de microtitulación de pocillos profundos de 96 pocillos. Una solución de 33 mg (0,1 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A en 0,3 ml de DMF y una solución de 45 mg (0,12 mmol) de HATU en 0,3 ml de DMF se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20 mg (0,2 mmol) de 4-metilmorfolina se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se filtró y el compuesto objetivo se aisló a partir del filtrado por CL-EM preparativa (procedimiento 12). Las fracciones conteniendo producto se concentraron por medio de secadora centrífuga a presión reducida. El residuo de las fracciones de producto se disolvió en cada caso en 0,6 ml de DMSO. Estas soluciones se combinaron y luego se liberaron del disolvente en una secadora centrífuga. Esto dio 17,8 mg (39% d. t.).

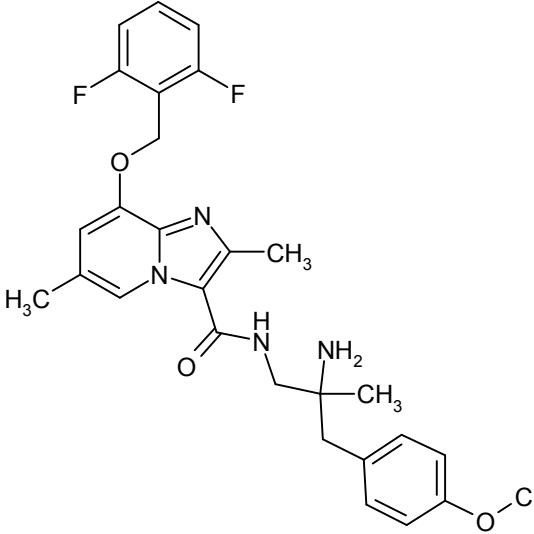
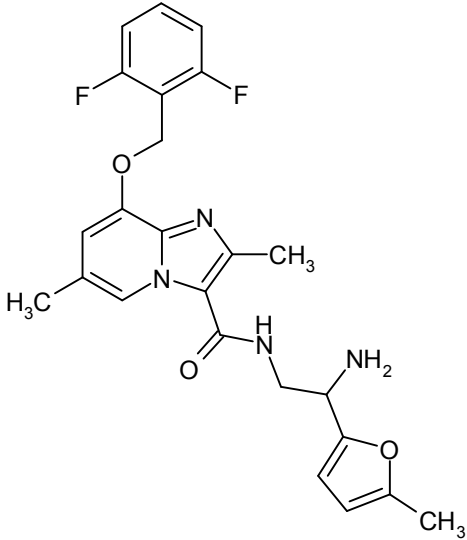
CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,65$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 366 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 16 haciendo reaccionar el ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A con las aminas correspondientes comercialmente disponibles o con las aminas antes descritas en las condiciones descritas:

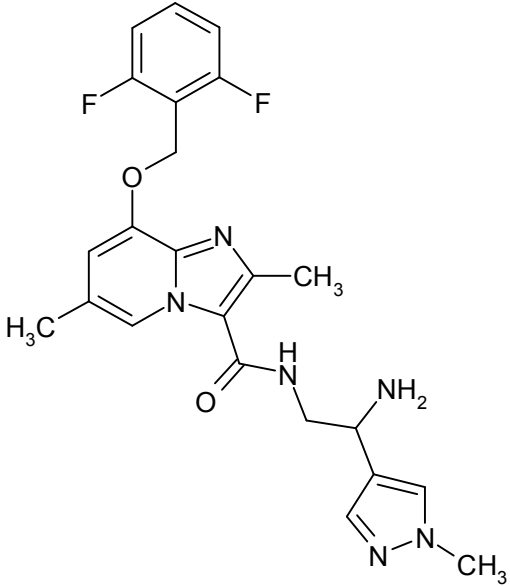
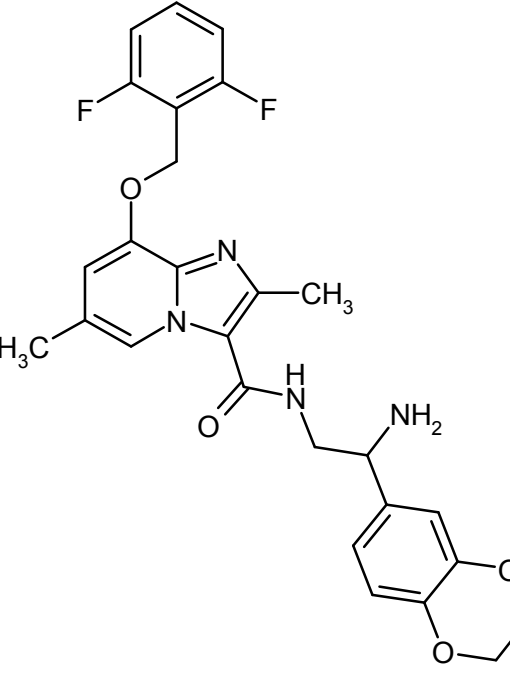
Tabla 16:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
367	<p><i>rac</i>-N-{2-Amino-2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> <p>(17% d. t.; pureza del 82%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,65</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 511</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

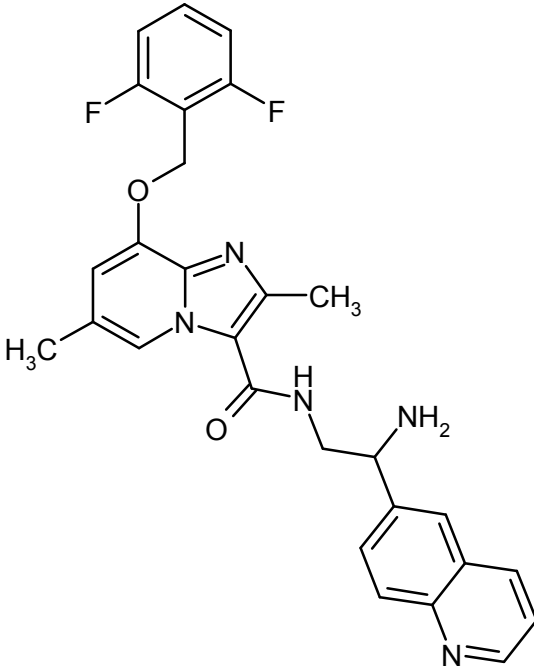
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
368	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(36% d. t.; pureza del 94%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,73</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
369	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(5-metil-2-furil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(19% d. t.; pureza del 89%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,67</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

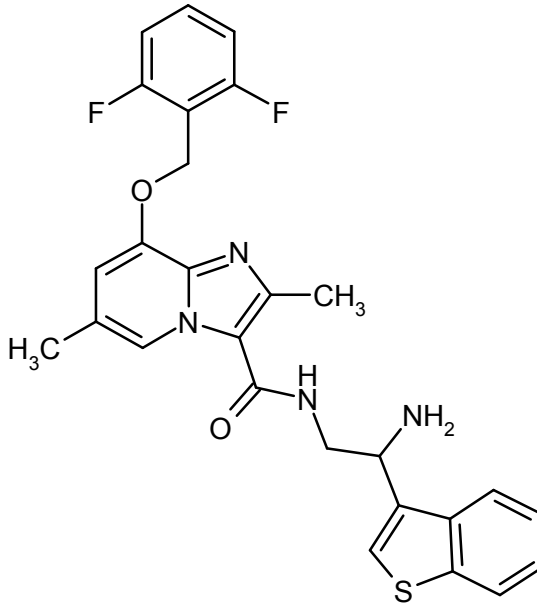
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
370	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(6% d. t.; pureza del 90%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,62</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
371	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1% d. t.; pureza del 82%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,69</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

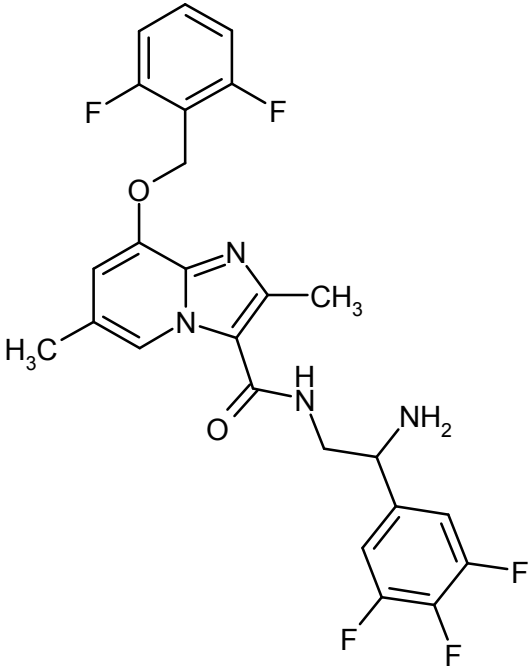
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
372	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(quinolin-6-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(6% d. t.; pureza del 78%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,66</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 502</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

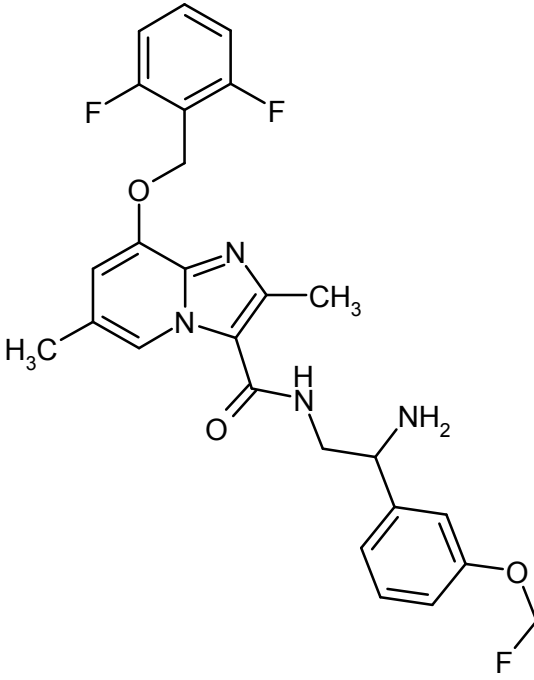
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
373	<p data-bbox="368 398 901 477"><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(1-benzotiofen-3-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="496 1171 775 1200">(8% d. t.; pureza del 75%)</p>	<p data-bbox="919 398 1358 427">CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0.74</math> min</p> <p data-bbox="919 443 1262 472">EM (ES pos): <math>m/z = 507</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

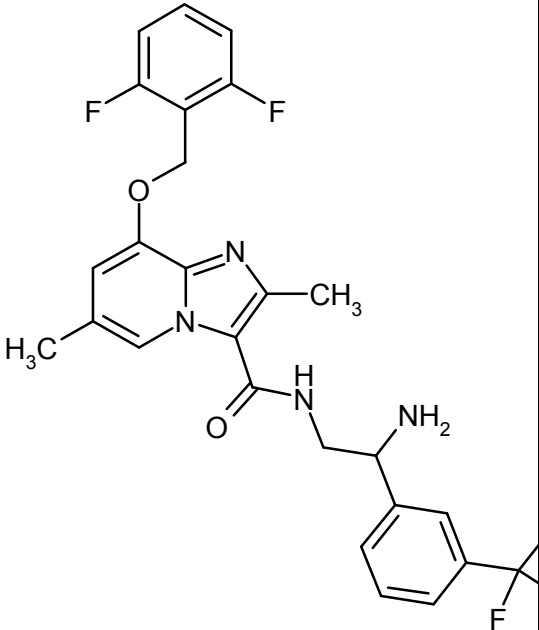
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
374	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(4% d. t.; pureza del 91%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0.73</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 505</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
375	<p data-bbox="379 398 890 477"><i>rac</i>-N-{2-Amino-2-[3-(difluorometoxi)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="496 1240 775 1272">(5% d. t.; pureza del 80%)</p>	<p data-bbox="922 398 1355 430">CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0.73</math> min</p> <p data-bbox="922 443 1262 474">EM (ES pos): <math>m/z = 517</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

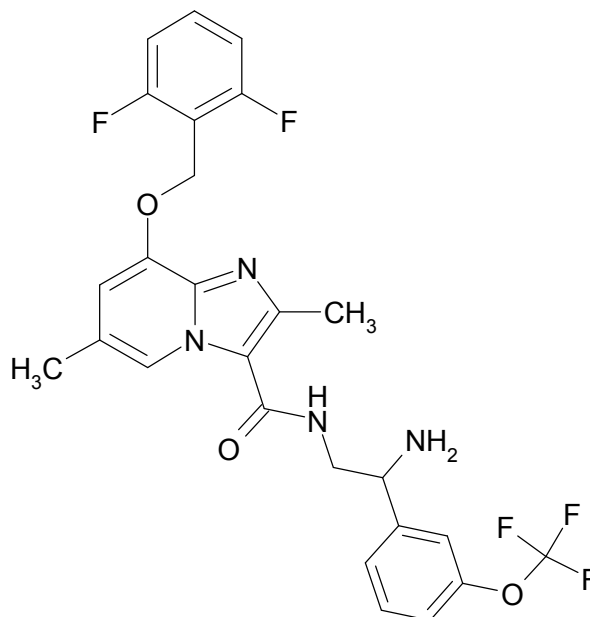


(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
376	<p><i>rac</i>-N-{2-Amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(32% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0.74</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 519</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 377**

*rac*-N-{2-Amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

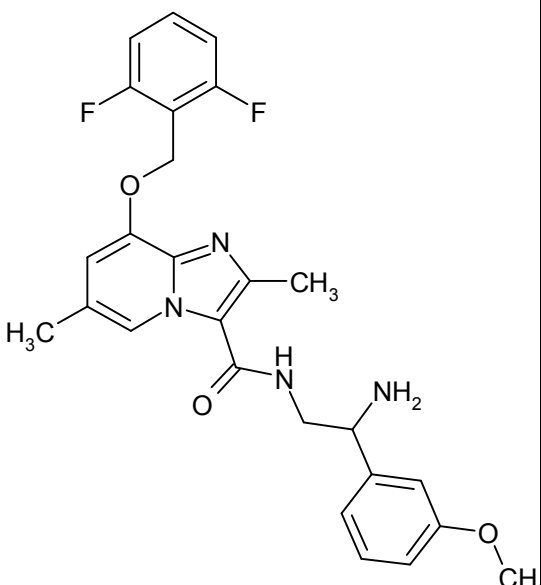


En un matraz redondo, se disolvieron 100 mg (0,31 mmol) de {2-amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo en 2 ml de diclorometano, se añadieron 2 ml (8 mmol) de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M) y la mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se evaporó hasta sequedad y 30 mg del sólido obtenido se transfirieron a una placa de microtitulación de pocillos profundos de 96 pocillos. Se añadieron sucesivamente una solución de 33 mg (0,1 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A en 0,3 ml de DMF y 49 mg (0,13 mmol) de HATU en 0,3 ml de DMF, luego se añadieron 20 mg (0,2 mmol) de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se filtró la mezcla de reacción y del filtrado se aisló el compuesto objetivo purificado por CL-EM preparativa (procedimiento 12). Las fracciones con contenido de producto se concentraron a presión reducida por medio de una secadora centrífuga. El residuo de las fracciones de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estas soluciones se combinaron y luego se liberaron del disolvente en la secadora centrífuga. Esto dio 10,3 mg (19% d. t.).

CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,75$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>

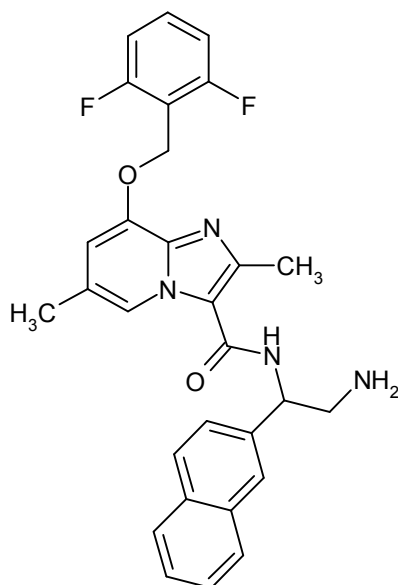
15 Análogamente al Ejemplo 377 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 17, haciendo reaccionar el ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A con las correspondientes aminas comercialmente disponibles o previamente descritas en las condiciones descritas:

Tabla 17:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
378	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(3-metoxifenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(9% d. t.; pureza del 88%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,69</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 481</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 379**

20 *rac*-N-[2-Amino-1-(2-naftil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



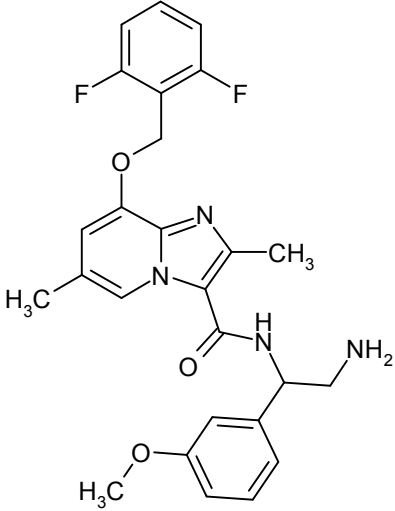
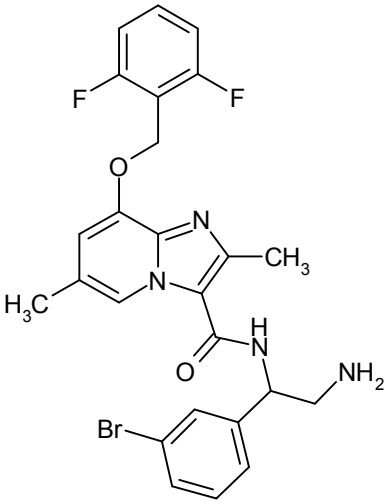
- 29 mg (0,1 mmol) de [2-amino-2-(2-naftil)etil]carbamato de *tert*-butilo se cargaron inicialmente en una placa de microtitulación de pocillos profundos de 96 pocillos. Una solución de 33 mg (0,1 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A en 0,3 ml de DMF y una solución de 45 mg (0,12 mmol) de HATU en 0,3 ml de DMF se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20 mg (0,2 mmol) de 4-metilmorfolina la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se evaporó por completo el disolvente, se añadieron al residuo 0,6 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó luego, el residuo se disolvió una vez más en DMF y se filtró y a partir del filtrado se aisló el compuesto objetivo purificado por CL-EM preparativa (procedimiento 12). Las fracciones con contenido de producto se concentraron a presión reducida por medio de una secadora centrífuga. El residuo de las fracciones de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estas soluciones se combinaron y luego se liberaron del disolvente en una secadora centrífuga. Esto dio 25,8 mg (49% d. t.; pureza del 94%).
- CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,76$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>

- 15 Análogamente al Ejemplo 379 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 18, haciendo reaccionar el ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A con las correspondientes aminas comercialmente disponibles o previamente descritas en las condiciones descritas:

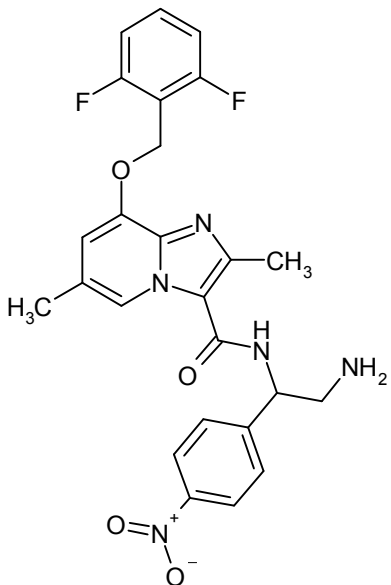
Tabla 18:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
380	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> <p>(55% d. t.; pureza del 87%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,78</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 535</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
381	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> <p>(69% d. t.; pureza del 94%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,70</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 495</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

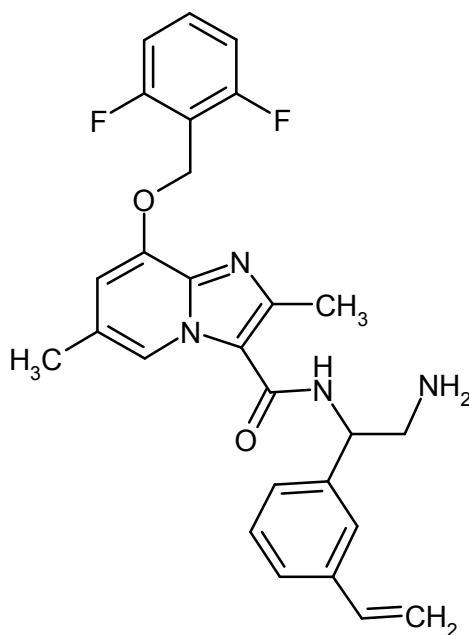
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
382	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(3-metoxifenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(62% d. t.; pureza del 89%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,71</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 481</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
383	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(3-bromfenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(51% d. t.; pureza del 92%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,75</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 529</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
384	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(4-nitrofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(53% d. t.; pureza del 91%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,73</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 496</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 385**

*rac*-N-[2-Amino-1-(3-etenilfenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

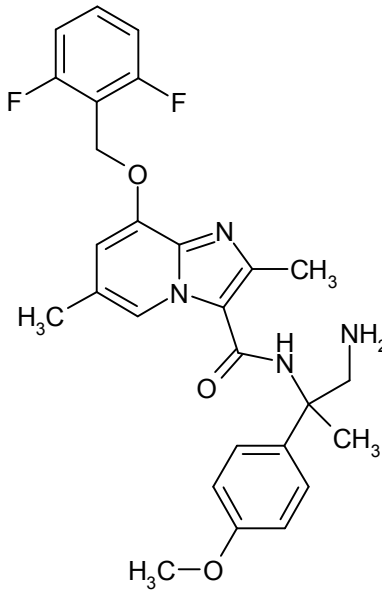


- 5 16 mg (0,1 mmol) de 1-(3-vinilfenil)etan-1,2-diamina se cargaron inicialmente en una placa de microtitulación de pocillos profundos de 96 pocillos y se añadieron sucesivamente 0,2 ml de diclorometano y una solución de 22 mg (0,1 mmol) de di-*terc*-butilcarbonato en 0,2 ml de diclorometano y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura

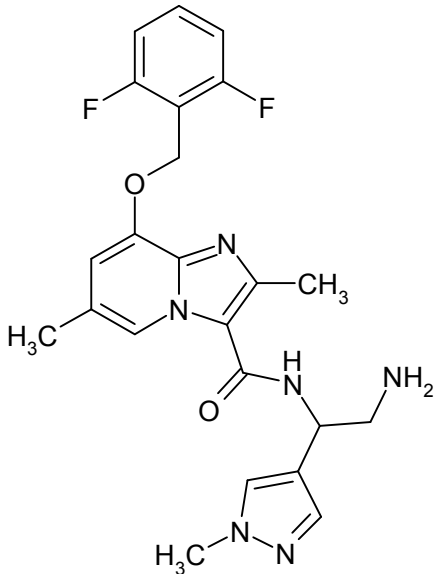
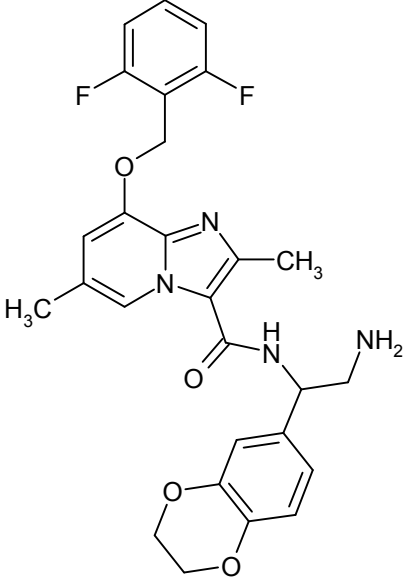
ambiente. En un matraz, se disolvieron 33 mg (0,1 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A y 49 mg (0,13 mmol) de HATU en 0,4 ml de DMF, se añadieron 20 mg (0,2 mmol) de 4-metilmorfolina y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se pipeteó este  
 5 mezcla sobre la placa de microtitulación y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó por completo, se añadieron al residuo 0,6 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en DMF y se filtró y a partir del filtrado se aisló el compuesto objetivo purificado por CL-EM preparativa (procedimiento 12). Las fracciones con contenido de producto se concentraron a presión reducida por medio de una secadora centrífuga. El residuo de las fracciones de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estas soluciones se combinaron y luego se liberaron del disolvente en la secadora  
 10 centrífuga. Esto dio 2,9 mg (6% d. t.).  
 CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 0,72$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 477$  (M+H)<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 385 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 19, haciendo reaccionar el ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A con las  
 15 correspondientes aminas comercialmente disponibles o previamente descritas en las condiciones descritas:

Tabla 19:

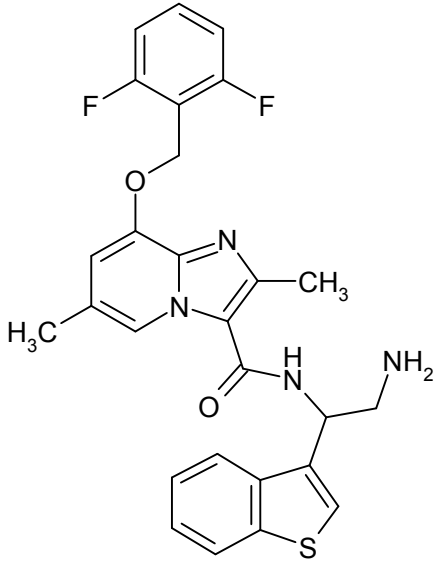
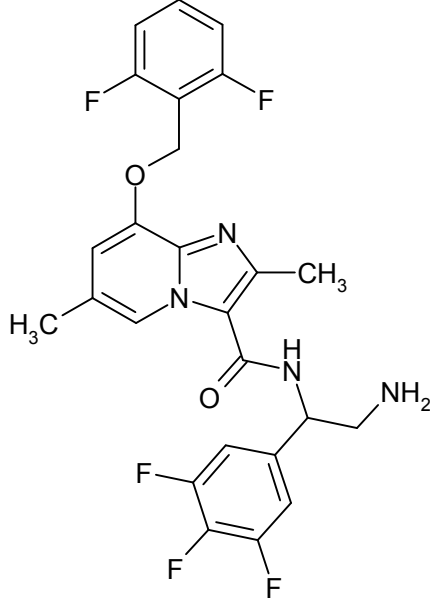
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
386	<p><i>rac</i>-N-[1-Amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(16% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,75</math> min          EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

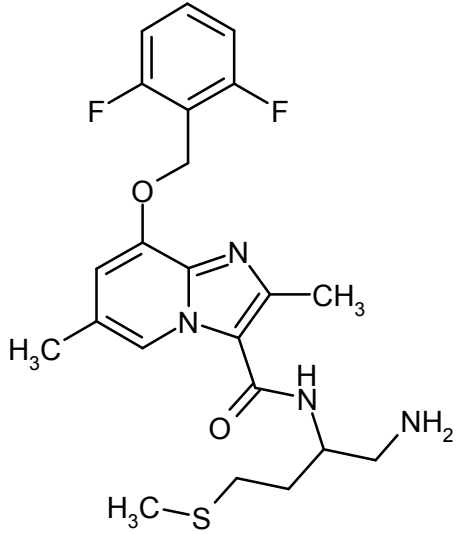
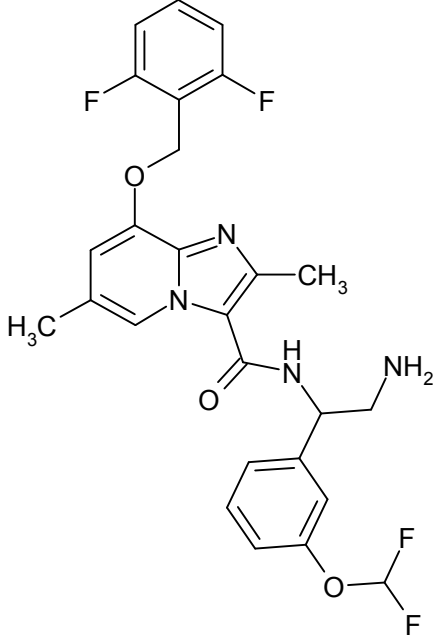
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
387	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(8% d. t.; pureza del 84%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,62</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
388	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,69</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 509</math> (M+H)<sup>+</sup></p>



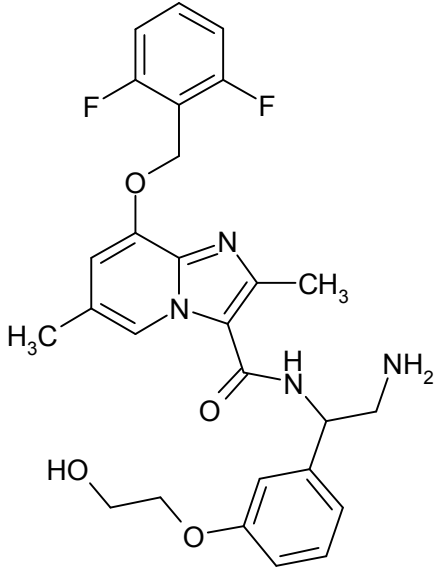
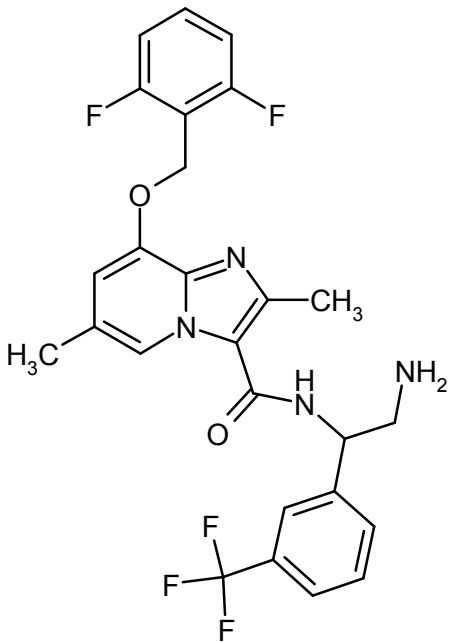
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
389	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(1-benzotiofen-3-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(22% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,75</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 507</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
390	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(13% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,73</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 505</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

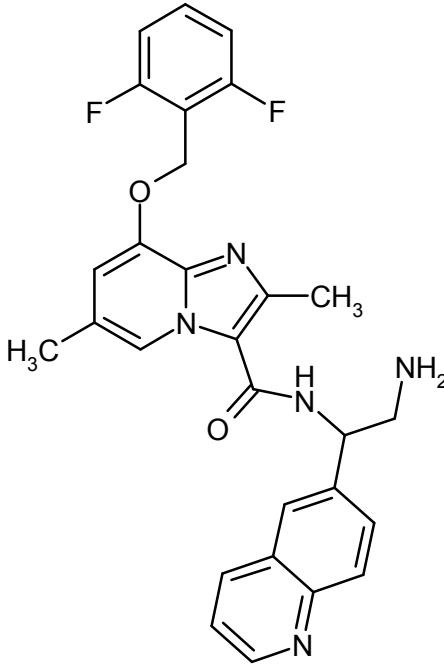
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
391	<p><i>rac</i>-N-[1-Amino-4-(metilsulfanil)butan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12% d. t.; pureza del 84%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,66</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
392	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-[3-(difluorometoxi)fenil]etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(16% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,72</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 517</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

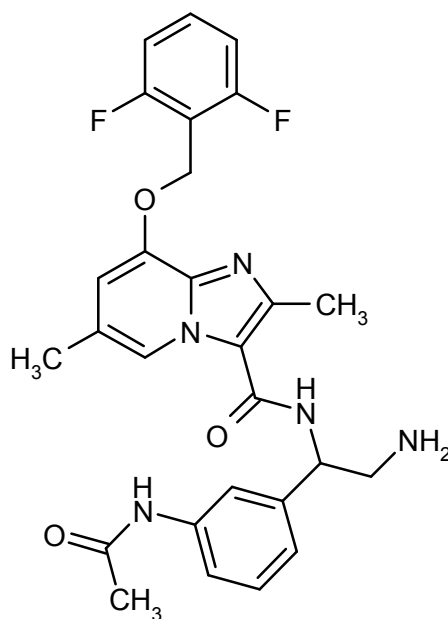
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
393	<p><i>rac</i>-N-{2-Amino-1-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(8% d. t.; pureza del 85%)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,65</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 511</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
394	<p><i>rac</i>-N-{2-Amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(15% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,77</math> min EM (ES pos): <math>m/z = 519</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
395	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(quinolin-6-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(2% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 8): <math>R_t = 0,68</math> min  EM (ES pos): <math>m/z = 502</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo 396**

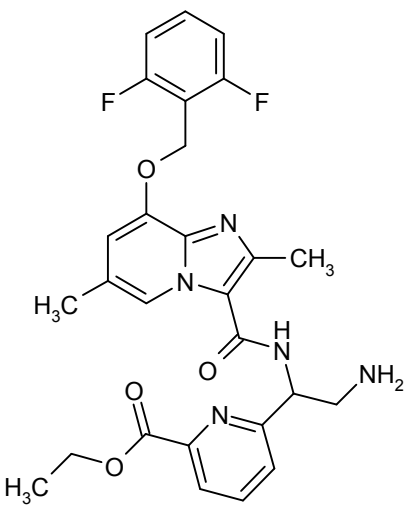
*rac*-N-[1-(3-Acetamidofenil)-2-aminoetil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



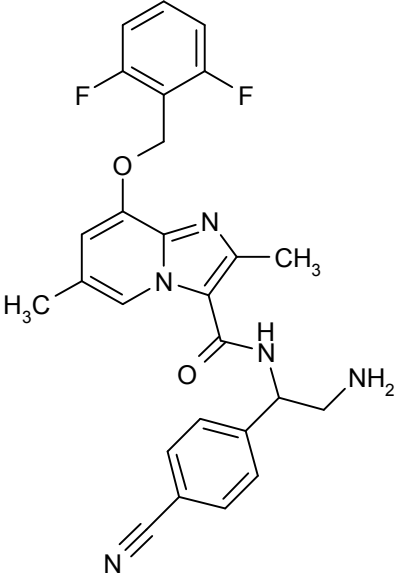
- 100 mg (0,14 mmol) de {2-(3-acetamidofenil)-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}carbamato trifluoroacetato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 414A se cargaron inicialmente en 0,6 ml de éter dietílico, se añadieron 2,1 ml (4,2 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 N en éter dietílico y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se mezcló con diclorometano y la mezcla se lavó dos veces con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 52 mg del compuesto objetivo (72% d. t.).
- 5 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
EM (ES pos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,62 (s. a., 2H), 2,02 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,89 (d, 2H), 4,86 - 4,94 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 8,11 (s. a., 1H), 8,38 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

- 15 Análogamente al Ejemplo 396 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 20, haciendo reaccionar las diaminas Boc-protégidas antes descritas en las condiciones de reacción descritas con solución de cloruro de hidrógeno.

Tabla 20:

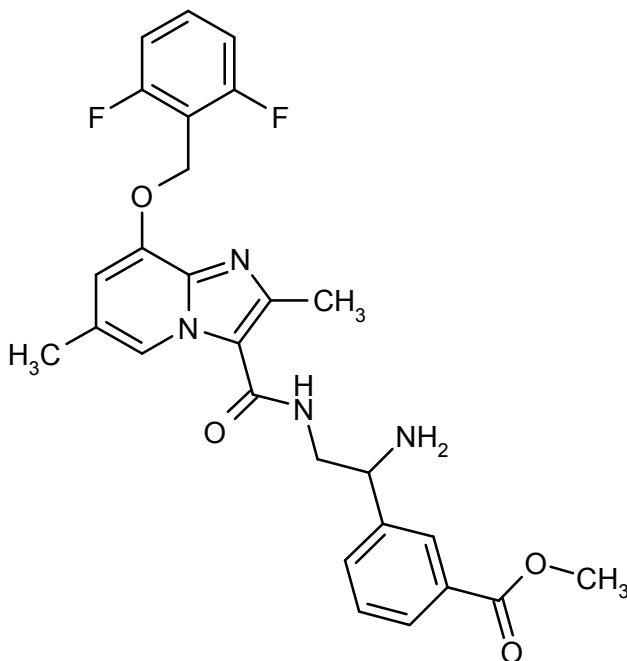
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
397	<p><i>rac</i>-etil-6-{2-Amino-1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}piridin-2-carboxilato</p>  <p>(76% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,74</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 524</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 1,34 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 4,37 (c, 2H), 5,14 - 5,19 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 8,10 - 8,24 (m, 1H), 8,53 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
398	<p><i>rac</i>-N-[2-Amino-1-(4-cianfenil)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(76% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,72</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 476</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 1,85 (s. a., 2H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 4,98 - 5,06 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 3H), 7,82 (d, 2H), 8,20 (s. a., 1H), 8,37 (s, 1H).</p>

**Ejemplo 399**

5 3-{1-Amino-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}benzoato de *rac*-metilo



100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 126 mg (0,33 mmol) de HATU y 117 mg (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 1

ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 67 mg (0,35 mmol) de 3-(1,2-diaminoetil)benzoato de rac-metilo y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo, TFA y agua y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones con contenido de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró. Esto dio 21 mg (13% d. t.) del compuesto del título.

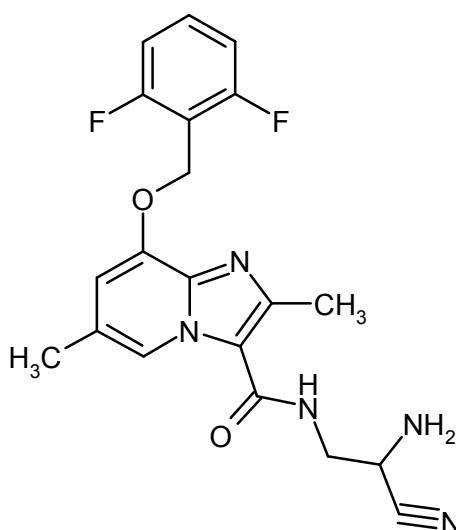
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,70$  min

EM (ES pos):  $m/z = 509$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,11$  (s. a., 2H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,18 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

#### Ejemplo 400

15 *rac*-N-(2-Amino-2-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente en 1,8 ml de DMF, se añadieron 252 mg (0,66 mmol) de HATU y 311 mg (2,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Lentamente se añadió gota a gota una solución de 109 mg (0,69 mmol) de *rac*-2,3-diaminopropanonitrildiclorhidrato (comercialmente disponible; véase también A. H. Cook et al. Journal of the Chemical Society 1949, 3001) y 194 mg (1,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,67 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con TFA/agua y acetonitrilo y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El residuo concentrado se aceptó en diclorometano y un poco de metanol y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 197 mg del compuesto del título (79% d. t.).

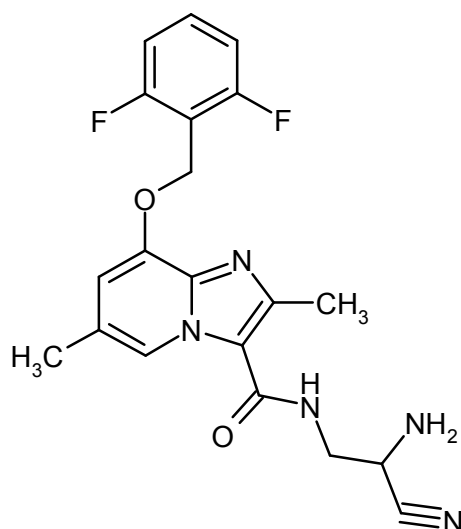
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

EM (ES pos):  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,30 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,40 - 3,60 (m, 2H), 3,95 - 4,08 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,45 (s, 1H).

#### Ejemplo 401

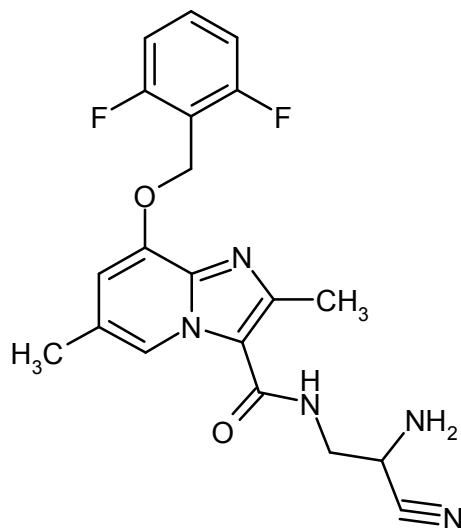
*ent*-N-(2-Amino-2-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 170 mg de rac-N-(2-amino-2-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 400 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol, caudal: 80 ml/min, temperatura: 40 °C, detección: 210 nm].
- 5 Enantiómero A: 70 mg (>99% ee)  
 $R_t$  = 7,67 min [SFC, Daicel Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

#### Ejemplo 402

- 10 *ent*-N-(2-Amino-2-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

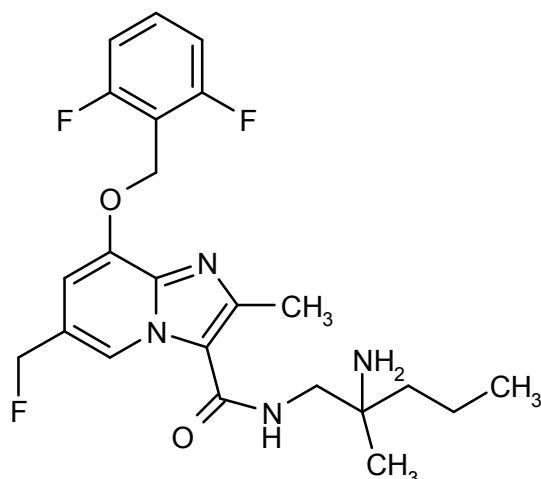


- 170 mg de rac-N-(2-amino-2-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 400 se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol, caudal: 80 ml/min, temperatura: 40 °C, detección: 210 nm].
- 15 Enantiómero B: 60 mg (>99% ee)  
 $R_t$  = 12,45 min [SFC, Daicel Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

#### Ejemplo 403

- 20 *ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





Una mezcla de 171 mg (0,21 mmol, pureza del 87%) de 1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il} carbamato trifluoroacetato de ent-bencilo del Ejemplo 401A y 11,4 mg de paladio sobre carbono al 10% (0,01 mmol) en 17 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. Durante la reacción, se añadieron otros 20 mg de paladio sobre carbono al 10% (0,02 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla luego se retiró por filtración a través de un filtro, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se prepurificó por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/metanol 10/1). El producto prepurificado obtenido se re-purificó en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 70% de isohexano, 30% de isopropanol + 0,2% de dietilamina; caudal: 20 ml/min; temperatura 23 °C; detección 220 nm]. Esto dio 13 mg del compuesto del título (13 % d. t.).

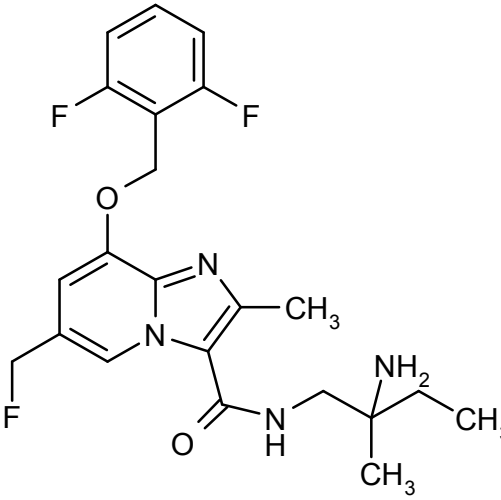
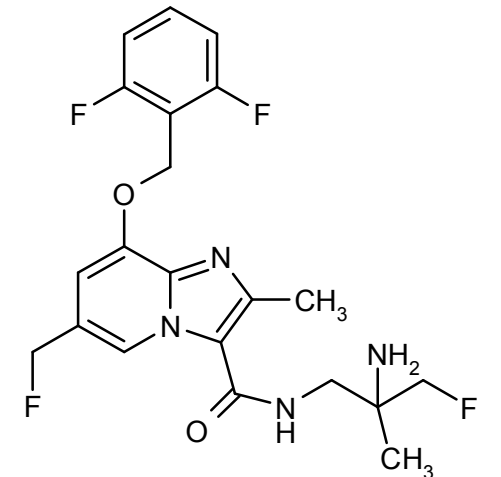
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,72 min

EM (ES pos):  $m/z$  = 449 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,82 - 0,92 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,25 - 1,47 (m, 4H), 1,95 - 2,30 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,47 (d<sub>H,F</sub>, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 8,77 - 8,81 (m, 1H).

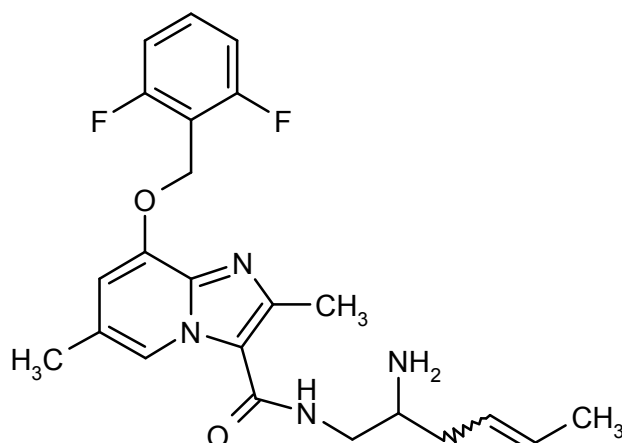
Análogamente al Ejemplo 403 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 21, hidrogenando las aminas Cbz-protégidas previamente descritas a partir del Ejemplo 402A y del Ejemplo 403A en las condiciones descritas:

Tabla 21:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
404	<p><i>ent</i>-N-(2-Amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(13% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,67</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 435</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm] = 0,87 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,32 - 1,45 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,47 (d<sub>H-F</sub>, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 8,77 - 8,81 (m, 1H).</p>
405	<p><i>ent</i>-N-(2-Amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(36% d. t.)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): <math>R_t = 0,65</math> min</p> <p>EM (ES pos): <math>m/z = 439</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm] = 1,01 - 1,07 (m, 3H), 1,70 (s. a., 2H), 2,56 (s, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,47 (d<sub>H-F</sub>, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,76 - 8,80 (m, 1H).</p>

## Ejemplo 406

*rac*-N-[(4*E/Z*)-2-Aminohex-4-en-1-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



200 mg (0,60 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente en 1,8 ml de DMF, se añadieron 252 mg (0,66 mmol) de HATU y 467 mg (3,61 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Gota a gota se añadió una solución de 130 mg (0,69 mmol) de diclorhidrato de rac-(4E/Z)-Hex-4-en-1,2-diamina y 194 mg (1,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,67 ml de DMF y la mezcla se agitó 1 h a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con TFA/agua y acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). El residuo concentrado se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 114 mg del compuesto del título (42% d. t., pureza del 94%).

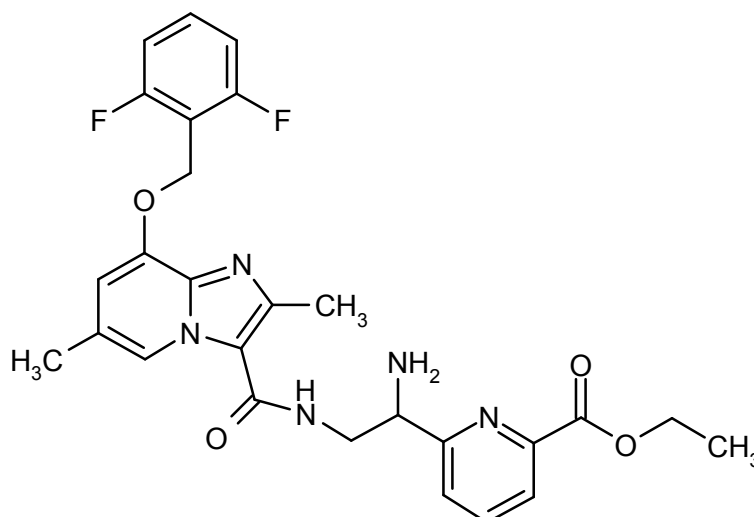
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,65$  min

EM (ES pos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,56 - 1,67 (m, 3H), 1,94 - 2,08 (m, 1H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,83 - 2,94 (m, 1H), 3,07 - 3,18 (m, 1H), 3,29 - 3,41 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,42 - 5,58 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).

#### Ejemplo 407

6-{1-Amino-2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}piridin-2-carboxilato de rac-etilo



35 mg (0,11 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A se cargaron inicialmente en 0,32 ml de DMF, se añadieron 45 mg (0,12 mmol) de HATU y 55 mg (0,43 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Lentamente se añadió gota a gota una solución de 106 mg (0,13 mmol) de diclorhidrato de 6-(1,2-diaminoetil)piridin-2-carboxilato de rac-etilo (preparado a partir de 6-{1-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piridin-2-carboxilato de etilo por tratamiento con ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico y por concentración de la mezcla de reacción) y 50 mg (0,38 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,12 ml de DMF y la

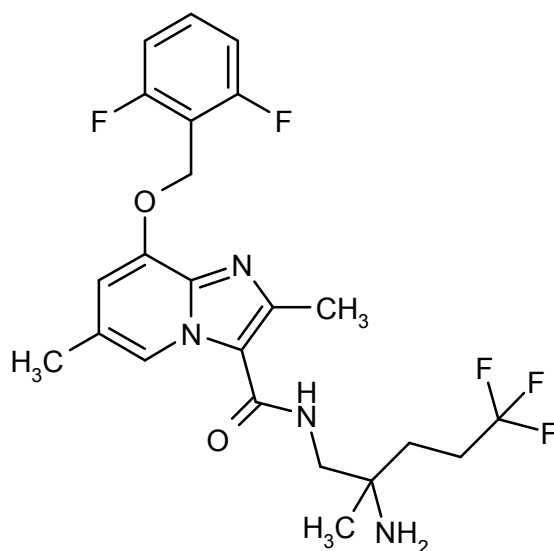
mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución de reacción se diluyó con TFA/agua y acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y un poco de metanol y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se re-purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/metanol = 10/1). Esto dio 8,5 mg del compuesto del título (9% d. t., pureza del 65%).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min

EM (ES pos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 408

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



Una mezcla de 1,02 g (1,56 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 410A y 332 mg de paladio sobre carbono activo al 10% en 40 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. La mezcla luego se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 601 mg del compuesto del título (79% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,73$  min

EM (ES pos):  $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>

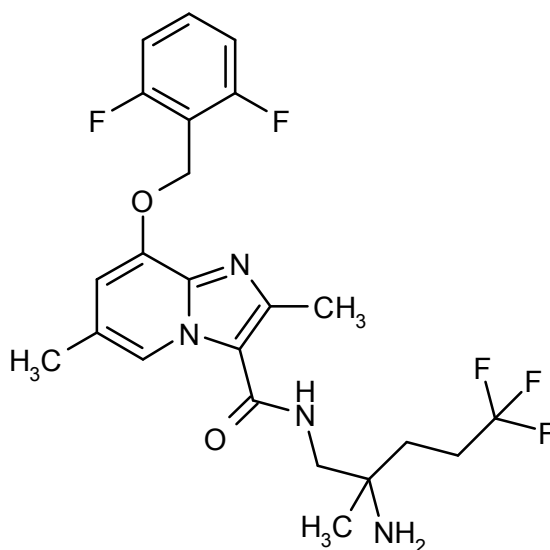
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 1,60 (s. a., 2H), 2,27 - 2,46 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; superpuesto del pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Enantiómero A: aproximadamente 97% ee

$R_t = 5,77$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 409

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



Una mezcla de 965 mg (1,56 mmol) de {1-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il}carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 411A y 332 mg de paladio sobre carbono activo al 10% en 40 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. Luego la mezcla se retiró por filtración sobre celite, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Esto dio 586 mg del compuesto del título (77% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,72$  min

EM (ES pos):  $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 1,59 (s. a., 2H), 2,27 - 2,46 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; superpuesto del pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Enantiómero B: aproximadamente 78% ee

$R_t = 5,02$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

El compuesto del título se purificó luego de la siguiente manera:

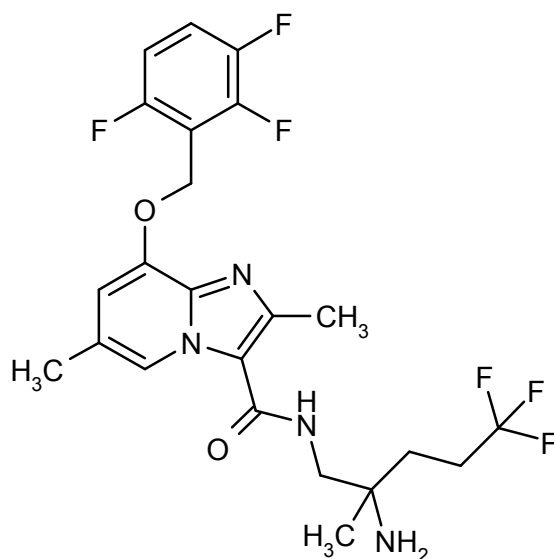
280 mg de enantiómero B (aproximadamente 78% ee) de la separación de enantiómeros antes descrita se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IF, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 50 ml/min, temperatura: 23°C; detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recolectaron en hielo seco, se evaporaron, se mezclaron con acetonitrilo/agua y se liofilizaron.

Enantiómero B: 158 mg (> 99% ee; pureza de aproximadamente el 97%)

$R_t = 5,05$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 410

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



Una mezcla de 550 mg (0,75 mmol, pureza del 87%) de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 412A y 160 mg de paladio sobre carbono activo al 10% en 19,4 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. Luego la mezcla se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 262 mg del compuesto del título (69% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,74$  min

EM (ES pos):  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

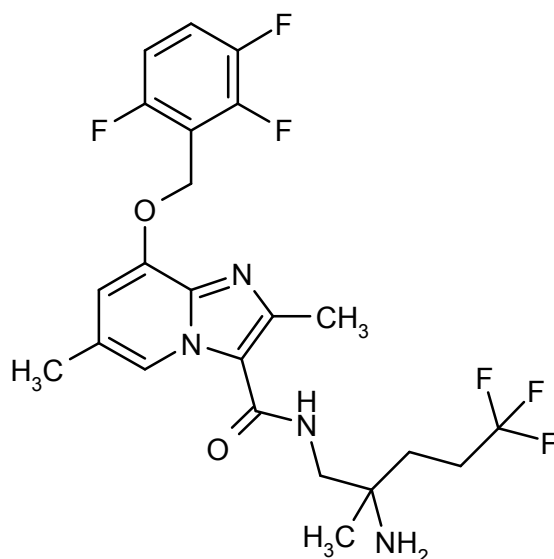
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,03 (s, 3H), 1,49 - 1,57 (m, 2H), 1,75 (s. a., 2H), 2,27 - 2,46 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; superpuesto del pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,61 - 7,70 (m, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Enantiómero A: aproximadamente 98% ee

$R_t = 5,70$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 411

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



Una mezcla de 535 mg (0,75 mmol) de {1-[(2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-

il]carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-il]carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero B) del Ejemplo 413A y 173 mg de paladio sobre carbono activo al 10% en 21 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión estándar. Luego la mezcla se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y dos veces se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Esto dio 262 mg del compuesto del título (68% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,71$  min

EM (ES pos):  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,03 (s, 3H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 1,60 (s. a., 2H), 2,27 - 2,46 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; superpuesto del pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,61 - 7,70 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Enantiómero B: aproximadamente 78% ee

$R_t = 4,90$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

El compuesto del título se siguió purificando de la siguiente manera:

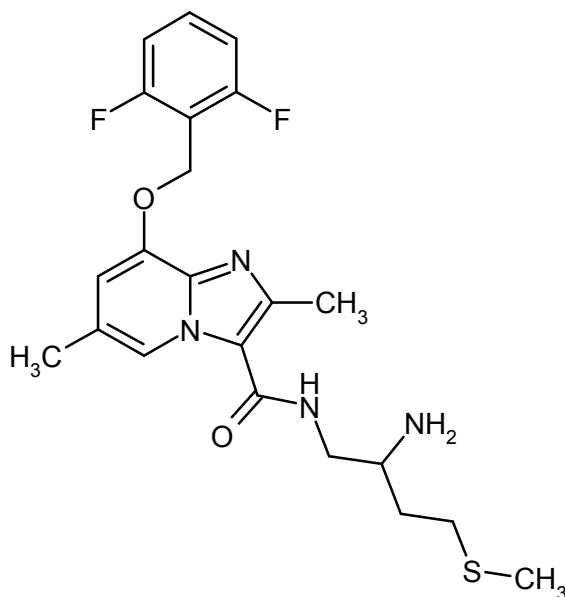
140 mg de enantiómero B (aproximadamente 78% ee) de la separación de enantiómeros antes descrita se separaron por separación preparativa en una fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IF, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina, caudal: 20 ml/min, temperatura: 23°C; detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se recolectaron en hielo seco y se concentraron, se añadió acetonitrilo/agua y el producto se liofilizó.

Enantiómero B: 97 mg (> 99% ee; pureza de aproximadamente el 98%)

$R_t = 4,93$  min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 50% de isohexano, 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 412

*rac*-N-[2-Amino-4-(metilsulfanil)butil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



150 mg (0,45 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 189 mg (0,50 mmol) de HATU y 175 mg (1,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se añadió gota a gota la mezcla de reacción, a 0 °C, a una mezcla de 112 mg (0,54 mmol) de *rac*-4-(metilsulfanil)butan-1,2-diamina diclorhidrato y 175 mg (1,35 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, disuelta en 0,26 ml de DMF. La mezcla se agitó 1 h a 0 °C y luego durante 30 min a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua / TFA/acetonitrilo y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se aceptaron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 106 mg (51%

d. t.) del compuesto del título.

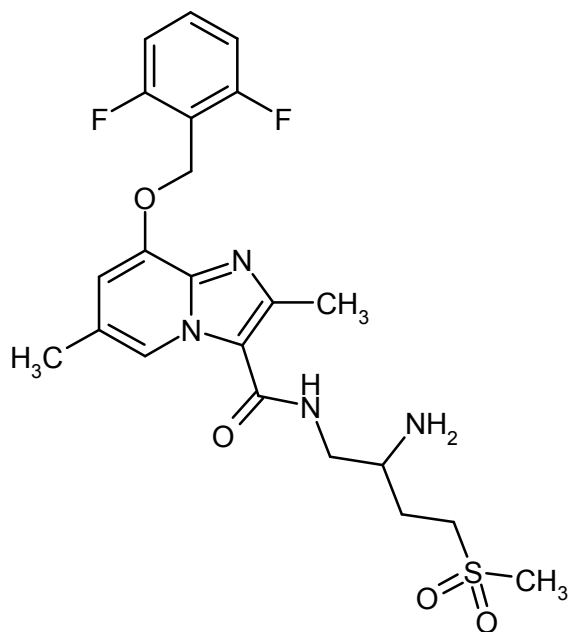
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,60$  min

EM (ES pos):  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,42 - 1,52$  (m, 1H),  $1,62 - 1,93$  (m, 3H),  $2,07$  (s, 3H),  $2,30$  (s, 3H),  $2,49 - 2,68$  (m, 5H; en parte superpuesto con pico de disolvente),  $2,86 - 2,94$  (m, 1H),  $3,17 - 3,23$  (m, 1H),  $3,25 - 3,39$  (m, 1H; superpuesto con pico de disolvente);  $5,29$  (s, 2H),  $6,91$  (s, 1H),  $7,19 - 7,26$  (m, 2H),  $7,55 - 7,64$  (m, 1H),  $7,73 - 7,79$  (m, 1H),  $8,47$  (s, 1H).

### Ejemplo 413

*rac*-N-[2-Amino-4-(metilsulfonil)butil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10

88 mg (0,20 mmol) de *rac*-N-[2-amino-4-(metilsulfonil)butil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 412 se cargaron inicialmente en 2 ml de diclorometano, la mezcla se enfrió a 0 °C y a esta temperatura se añadió en porciones ácido 3-clorobencencarboxiperóxico. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y el filtrado se lavó en cada caso una vez con solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y agua. Luego la mezcla se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se aceptó en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto dio 53 mg (55% d. t.; pureza del 98%) del compuesto del título.

15

20

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,56$  min

EM (ES pos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

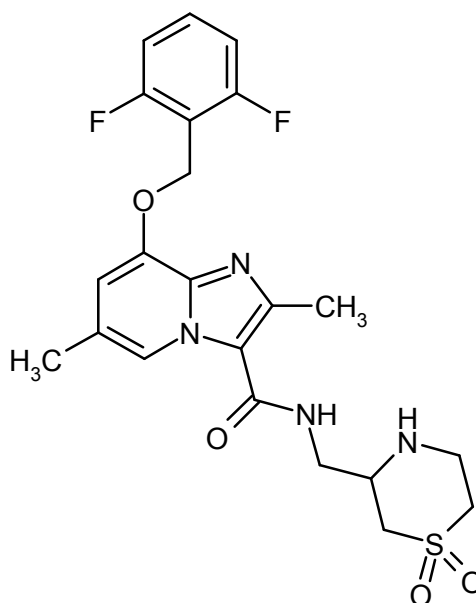
25

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,57 - 1,64$  (m, 1H),  $1,72$  (s. a., 2H),  $1,84 - 1,93$  (m, 1H),  $2,30$  (s, 3H),  $2,50$  (s, 3H; bajo pico de disolvente),  $2,87 - 3,00$  (m, 4H),  $3,14 - 3,32$  (m, 4H; superpuesto con pico de disolvente),  $5,29$  (s, 2H),  $6,91$  (s, 1H),  $7,19 - 7,26$  (m, 2H),  $7,55 - 7,64$  (m, 1H),  $7,81$  (t, 1H),  $8,47$  (s, 1H).

### Ejemplo 414

*rac*-8-[(2,6-Difluorobencil)oxi]-N-[(1,1-dioxidotiormofolin-3-il)metil]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



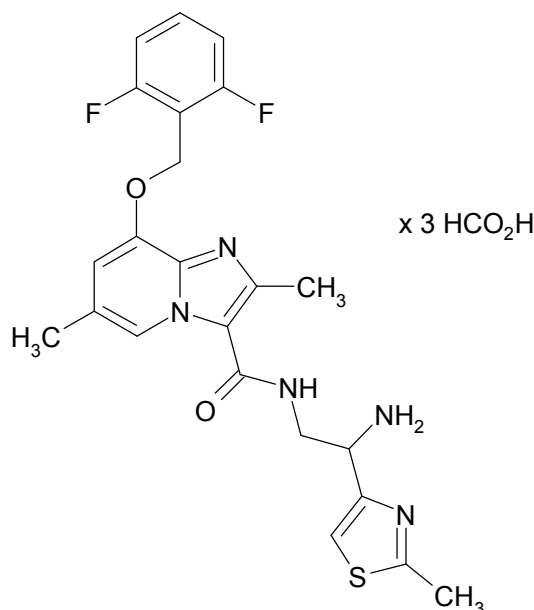


59 mg (0,09 mmol) de 3-[[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]tiomorfolin-4-carboxilato-1,1-dióxido trifluoroacetato de *rac-terc*-butilo del Ejemplo 418A se disolvieron en 0,5 ml de éter dietílico y se añadieron 1,28 ml (2,56 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,1% de TFA). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se extrajo en diclorometano y un poco de metanol y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 30 mg del compuesto objetivo (74% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
 EM (ESIpos):  $m/z = 479$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,31 (s, 3H), 2,47 - 2,54 (m, 4H; superpuesto con pico de disolvente), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 3H), 3,08 - 3,23 (m, 2H), 3,30 - 3,47 (m, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,48 (s, 1H).

#### Ejemplo 415

Triformiato de *rac*-N-[2-amino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

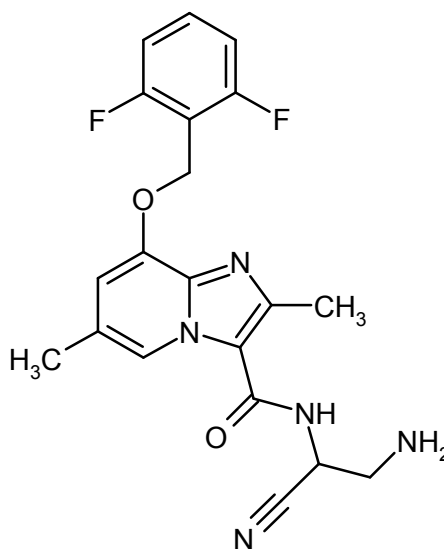


100 mg (0,30 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 21A, 137 mg (0,36 mmol) de HATU y 121 mg (1,20 mmol) de 4-metilmorfolina se cargaron inicialmente en 1,5 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 69 mg (0,30 mmol) de diclorhidrato de rac-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etan-1,2-diamina y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua con adición de 0,05% ácido fórmico). Esto dio 18 mg (10% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,61$  min  
 EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M-3HCO<sub>2</sub>H+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,71 - 3,88 (m, 2H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,13 (s. a., 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,06 (s. a., 1H), 8,44 - 8,55 (2 s. a., 4H).

### Ejemplo 416

*rac-N*-(2-Amino-1-cianoetil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Una mezcla de 151 mg (0,23 mmol) de {2-cian-2-[[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]etil}carbamato trifluoroacetato de rac-bencilo del Ejemplo 420A y 50 mg de paladio sobre carbono activo al 10% (0,05 mmol) en 6 ml de etanol se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró por un filtro, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se extrajo en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en capa gruesa (fase móvil: diclorometano/metanol = 10/1). Esto dio 4 mg del compuesto del título (4% d. t.).

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,62$  min  
 EM (ES pos):  $m/z = 400$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,33 (s, 3H), 2,93 - 3,10 (m, 2H), 4,82 - 4,82 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,51 - 7,66 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), [señal adicional escondida debajo del pico de disolvente].

### B. Evaluación de la eficacia farmacológica

Se usan las siguientes abreviaturas:

ATP	trifosfato de adenosina
Brij35	polioxietil(23)lauriléter
BSA	albúmina de suero bovino
DTT	ditiotreitól
TEA	trietanolamina

La eficacia farmacológica de los compuestos según la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

#### B-1. Medición de la actividad enzimática de sGC por medio de la detección de PPI

La guanililciclase soluble (sGC) se convierte con estimulación GTP en cGMP y pirofosfato (PPi). PPi se detecta con ayuda del procedimiento descrito en el documento WO 2008/061626. La señal producida en el ensayo aumenta

según avanza la reacción y sirve como una medida para detectar la actividad enzimática de sGC. Con ayuda de una curva de referencia de PPI, se puede caracterizar la enzima de una manera conocida, por ejemplo con respecto a la tasa de conversión, estimulabilidad o constante de Michaelis.

#### Realización del ensayo

- 5 Para realizar el ensayo, se cargaron inicialmente 29  $\mu$ l de solución enzimática (0-10 nM de guanililciclase soluble (preparada según Hönicka et al., Journal of Molecular Medicine 77(1999)14-23), en 50 mM de TEA, 2 mM de cloruro de magnesio, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij 35, pH 7,5) en la placa de microtitulación y se añadió 1  $\mu$ l de la solución de estimulación (0-10  $\mu$ M de 3-morfolinisidnonimina, SIN-1, Merck en DMSO). La mezcla se incubó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron 20  $\mu$ l de mezcla de detección (1,2 nM de luciferasa de luciérnaga (luciferasa de *Photinus pyralis*, Promega), 29  $\mu$ M de deshidro-luciferina (fabricada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72 (1957) 358), 122  $\mu$ M de luciferina (Promega), 153  $\mu$ M de ATP (Sigma) y 0,4 mM de DTT (Sigma) en 50 mM de TEA, 2 mM de cloruro de magnesio, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij 35, pH 7,5). La reacción enzimática se inició por adición de 20  $\mu$ l de solución de sustrato (1,25 mM de guanosin-5'-trifosfato (Sigma) en 50 mM de TEA, 2 mM de cloruro de magnesio, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij 35, pH 7,5) y se midió en un luminómetro de forma continua.

#### **B-2. Acción en la línea celular indicadora de guanilatociclase recombinante**

La acción celular de los compuestos según la invención se determina en una línea celular indicadora de guanilatociclase recombinante, tal como se describe en F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

- 20 Los valores CME representativos (CME = concentración mínima efectiva) para los compuestos según la invención se muestran en la siguiente tabla (en parte, como valores medios procedentes de determinaciones individuales):

Tabla A:

Ejemplo	CME [ $\mu$ M]	Ejemplo	CME [ $\mu$ M]
1	0,10	219	0,30
2	0,65	220	0,10
3	0,30	221	0,30
4	0,30	222	0,30
5	1,00	223	0,30
6	0,23	224	0,30
7	1,00	225	0,30
8	0,10	226	0,10
9	0,30	227	0,30
10	0,30	228	1,00
11	0,30	229	1,00
12	1,00	230	1,00
13	0,23	231	0,30
14	1,00	232	0,10
15	0,53	233	0,10
16	0,30	234	0,03
17	1,00	235	0,30
18	0,55	236	0,30
19	1,66	237	0,30
20	1,00	238	1,00
21	0,30	239	0,30
22	0,30	240	0,30
23	0,30	241	0,30
24	0,65	242	0,30
25	1,00	243	1,00
26	0,30	244	0,30
27	1,00	245	0,10
28	0,30	246	0,30
29	0,20	247	3,00
30	0,30	248	1,00
31	0,30	249	1,00
32	0,30	250	1,00
33	0,30	251	3,00
34	1,00	252	0,10
35	1,00	253	0,10
36	1,00	254	0,30

(continuación)

Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]	Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]
37	1,00	255	0,30
38	0,40	256	3,00
39	0,10	257	1,00
40	0,10	258	1,00
41	0,30	259	0,03
42	1,00	260	0,10
43	1,00	261	0,10
44	0,30	262	0,10
45	1,00	263	1,00
46	1,00	264	0,03
47	0,30	265	0,30
48	1,00	266	0,03
49	0,30	267	0,10
50	0,03	268	0,55
51	0,20	269	0,65
52	0,03	270	1,00
53	0,30	271	0,30
54	1,00	272	5,5
55	2,00	273	1,00
56	1,00	274	0,10
57	0,30	275	0,10
58	1,00	276	0,10
59	3,00	277	1,00
60	0,30	278	0,3
61	3,00	279	0,3
62	1,00	280	0,65
63	0,30	281	0,3
64	0,30	282	0,3
65	1,00	283	0,3
66	1,00	284	0,1
67	0,30	285	0,3
68	0,30	286	0,1
69	1,00	287	0,3
70	1,00	288	0,3
71	0,30	289	0,3
72	0,30	290	0,3
73	0,30	291	1,0
74	0,20	292	0,03
75	1,00	293	0,03
76	0,30	294	0,065
77	1,00	295	0,10
78	1,00	296	0,10
79	1,00	297	0,10
80	1,00	298	0,10
81	1,00	299	0,10
82	0,20	300	0,10
83	0,10	301	0,10
84	1,00	302	0,10
85	1,00	303	0,20
86	2,00	304	0,10
87	1,00	305	0,10
88	1,00	306	0,10
89	0,65	307	0,65
90	0,10	308	0,20
91	1,00	309	0,30
92	0,30	310	0,30
93	0,30	311	0,30
94	0,30	312	0,30
95	1,00	313	0,30
96	1,00	314	0,30

ES 2 635 412 T3

(continuación)

Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]	Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]
97	0,10	315	0,30
98	1,00	316	0,30
99	1,00	317	0,30
100	0,30	318	0,30
101	1,00	319	0,30
102	1,00	320	0,30
103	3,00	321	0,30
104	0,30	322	0,30
105	0,30	323	0,30
106	0,03	324	1,00
107	0,30	325	0,30
108	1,00	326	0,30
109	1,00	327	1,00
110	0,30	328	3,00
111	1,00	329	0,30
112	0,10	330	0,30
113	0,65	331	0,30
114	0,30	332	1,00
115	1,00	333	1,00
116	3,00	334	1,00
117	1,00	335	0,30
118	1,00	336	0,30
119	0,10	337	0,55
120	0,30	338	0,10
121	0,30	340	1,00
122	1,00	341	0,30
123	3,00	342	1,00
124	1,00	343	1,00
125	1,00	344	1,00
126	0,30	345	1,00
127	1,00	346	1,00
128	0,10	347	1,00
129	0,10	348	1,00
130	1,00	349	1,00
131	3,00	350	1,00
132	1,00	351	3,00
133	3,00	352	3,00
134	3,00	353	3,00
135	1,00	354	3,00
136	0,10	355	0,30
137	1,00	356	0,10
138	0,30	357	0,03
139	1,00	358	0,30
140	1,00	359	3,00
141	3,00	360	1,00
142	1,00	361	1,00
143	0,30	362	1,00
144	3,00	363	3,00
145	3,00	364	0,30
146	1,00	365	1,00
147	0,30	366	0,10
148	1,00	367	3,00
149	1,00	368	0,10
150	0,10	369	0,30
151	0,10	370	3,00
152	1,00	371	3,00
153	1,00	372	3,00
154	1,00	373	3,00
155	0,30	374	1,00
156	3,00	375	3,00
157	0,30	376	3,00

ES 2 635 412 T3

(continuación)

Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]	Ejemplo	CME [ $\mu\text{M}$ ]
158	0,30	377	3,00
159	0,30	378	1,00
160	1,00	379	1,00
161	0,10	380	1,00
162	3,00	381	0,30
163	0,30	382	0,30
164	0,10	383	0,30
165	0,10	384	0,30
166	0,30	385	1,00
167	1,00	386	0,65
168	1,00	387	10,0
169	1,65	388	0,30
170	3,00	389	1,00
171	1,00	390	0,30
172	0,30	391	0,10
173	0,30	392	1,00
174	0,30	393	1,00
175	1,00	394	0,30
176	1,00	395	1,00
177	1,00	396	3,00
178	0,30	397	1,00
179	1,00	398	0,30
180	1,00	399	1,00
181	1,00	400	0,65
182	3,00	401	1,00
183	1,00	402	0,30
184	1,00	403	0,10
185	1,00	404	0,30
186	0,30	405	0,30
187	0,30	406	0,10
188	1,00	408	0,10
189	3,00	409	0,03
190	1,00	410	0,10
191	1,00	411	0,03
192	0,30	412	0,10
193	1,00	413	5,5
194	0,10	414	0,30
195	0,30	415	5,5
196	1,00	416	1,00
197	1,00		
198	0,30		
199	0,30		
200	0,04		
201	0,10		
202	0,10		
203	0,10		
204	1,00		
205	0,30		
206	0,30		
207	1,00		
208	0,30		
209	0,30		
210	0,30		
211	0,30		
212	1,00		
213	1,00		
214	0,30		
215	1,00		
216	1,00		
217	1,00		
218	0,10		

**B-3. Acción miorrelejante *in vitro***

Se aturden conejos con un golpe en la parte posterior del cuello y se desangran. La aorta se retira, se libera del tejido adherido, se divide en anillos de 1,5 mm de ancho y se coloca individualmente, sometida a una pretensión, en baños para órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno a 37 °C de temperatura con la siguiente composición (mM en cada caso): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro de calcio dihidrato: 1; sulfato de magnesio heptahidrato: 1,4; dihidrógeno-fosfato de potasio: 1,2; bicarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se determina con células Statham UC2, se refuerza y se digitaliza por un conversor A/D (DAS-1802 HC, Keitley Instruments Múnich) y se registra en paralelo con un registrador de línea continua. Para generar una contracción, se añade fenilefrina al baño acumulativamente en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia que va a someterse a ensayo con dosificación creciente en cada paso subsiguiente y se compara el nivel de contracción con el nivel de contracción logrado en el paso inmediatamente anterior. Esto se usa para calcular la concentración que es necesaria para reducir el nivel del valor de control en un 50% (valor de  $Cl_{50}$ ). El volumen de aplicación estándar es de 5 µl y la proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1%.

**B-4. Medición de la presión arterial de las ratas anestesiadas**

Se anestesiaron 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 van a someterse a ensayo se administran como soluciones bien por vía oral a través de una sonda gástrica o bien a través de la vena femoral por vía intravenosa (Stasch et al. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

**B-5. Medición de la presión arterial radiotelemétrica en ratas hipertensas espontáneamente, despiertas**

La medición de la presión arterial descrita a continuación en ratas despiertas usa un sistema de telemetría comercialmente disponible de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, Estados Unidos.

El sistema está compuesto por 3 componentes principales:

Emisor implantable (transmisor telemétrico Physiotel®)

Receptor (receptor Physiotel®), que están unidos a través de un multiplexor (Matriz de Intercambio de Datos DSI) a un

ordenador de adquisición de datos.

La instalación de telemetría permite una detección continua de presión arterial, frecuencia cardíaca y movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

**Material animal**

Las investigaciones se realizan en ratas espontáneamente hipertensas, hembras adultas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. SHR/NCrI de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 se cruzaron con ratas macho Wistar Kyoto con presión arterial grandemente aumentada y hembras con presión arterial ligeramente elevada y en F13 se entregaron a U.S. National Institutes of Health.

Los animales experimentales se mantienen, después de la implantación del emisor en jaulas de Makrolon de tipo 3 individualmente. Tienen libre acceso a pienso estándar y agua.

El ritmo de día y noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación ambiente a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la noche.

Implantación del emisor

Los emisores de telemetría usados TA11 PA – C40 se implantan quirúrgicamente a los animales experimentales al menos 14 días antes del primer ensayo en condiciones asépticas. Los animales dotados con esta instrumentación se pueden usar de nuevo después de que ha sanado la herida y de que el implante se ha incorporado.

Para la implantación, se anestesian los animales en ayunas con pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan en un amplia área en el abdomen. Después de abrir el área estomacal por la línea alba, se introduce el catéter de medición lleno con líquido del sistema por encima de la bifurcación en la dirección del cráneo en la aorta descendente y se sujeta con adhesivo de tejidos (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y la herida se cierra capa por capa.

Posoperatoriamente se administra un antibiótico para evitar infección (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.)

Sustancias y soluciones

Si no se describe lo contrario, las sustancias que van a someterse a ensayo se administran por vía oral por tubo

estomacal a un grupo de animales (n = 6). Según un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal, se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas de disolventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5%.

Un grupo de animales tratado con disolventes se usa como control.

#### Procedimiento de ensayo

- 5 El presente dispositivo de medición de telemetría está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (año mes día de ensayo).

A las ratas instrumentadas que viven en la instalación se les asigna a cada una su propia antena de recepción (1010 Receiver, DSI ).

- 10 Los emisores implantados se pueden activar desde fuera por un interruptor magnético incorporado. Se encienden para transmisión al comienzo de los ensayos. Las señales emitidas se pueden registrar en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan de modo adecuado. Los datos se guardan en cada caso en un archivo abierto para esto, que lleva el número de ensayo.

En el procedimiento estándar, se mide lo siguiente en cada caso durante 10 segundos:

- 15 presión arterial sistólica (SBP)  
 presión arterial diastólica (DBP)  
 presión arterial media (MAP)  
 frecuencia cardiaca (HR)  
 actividad (ACT)

- 20 El registro de los valores de medición se repite a intervalos de 5 minutos controlado por ordenador. Los datos de origen registrados como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (monitor de referencia de presión ambiental; APR-1) y se archivan en datos individuales. Los demás detalles técnicos deben hallarse en la extensa documentación del fabricante (DSI).

A menos que se describa lo contrario, la administración de las sustancias de ensayo se realiza el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la aplicación, se miden los parámetros descritos más arriba durante 24 horas.

- 25 Evaluación

Después de terminado el ensayo, se clasifican los datos individuales registrados con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valor de blanco se toman aquí las 2 horas antes de la aplicación, de modo que el grupo de datos seleccionado comprende el período desde las 7:00 horas del día de ensayo a las 9:00 horas del día siguiente.

- 30 Los datos se homogeneizan durante un tiempo preajustable por medio de determinación del valor medio (15 minutos promedio) y se transmiten como archivo de texto a un medio de almacenamiento. Los valores de medición preclasificados y comprimidos se transmiten a plantillas de Excel y se presentan en forma de tablas. Los datos registrados se guardan por día de ensayo en un archivo específico, que lleva el número de ensayo. Los resultados y los protocolos de ensayo se archivan en archivos, clasificados en forma de papel por números.

- 35 Bibliografía:

- 40 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl y 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 una administración intravenosa y oral**

- 45 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos según la invención se determinan en ratones machos CD-1, ratas Wistar macho y perros Beagle hembra. La administración intravenosa se realiza en el caso de ratones y ratas por medio de una formulación de plasma específico de la especie / DMSO y en perros, por medio de una formulación de agua / PEG400 / etanol. En todas las especies, la administración oral de la sustancia disuelta se realiza por medio de sonda, en base a una formulación de agua / PEG400 / etanol. La toma de sangre de ratas se simplifica insertando un catéter de silicona dentro de la *vena jugularis externa* derecha antes de la administración de sustancias. La operación se realiza al menos un día antes del experimento con anestesia de isoflurano y con administración de un analgésico (atropina/ rimadil (3/1) 0,1 ml s.c.). La sangre se toma (por lo general, más de 10 puntos temporales) en una ventana temporal que incluye puntos temporales terminales de al menos 24 a un máximo de 72 horas después de la administración de sustancias. Cuando la sangre se toma, se hace pasar a tubos heparinizados. Después se obtiene el plasma sanguíneo por centrifugación y opcionalmente se almacena a -20 °C hasta procesamiento posterior.

Se añade un estándar interno (que puede ser también una sustancia no relacionada químicamente) a las muestras



de los compuestos según la invención, sondas de calibración y calificadores y sigue una precipitación de proteínas por medio de acetona en exceso. La adición de una solución tampón que se adecua a las condiciones de CL y posterior agitación en vórtex, está seguida por centrifugación a 1000 g. El sobrenadante se analiza por medio de CL-EM/EM usando columnas en fase inversa C18 y mezclas de fase móvil variables. Las sustancias se cuantifican por medio de las alturas o las superficies de los picos de cromatogramas iónicos extraídos de experimentos de monitorización iónica seleccionados específicos.

5

Los trazados de concentración plasmática/tiempo determinados se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{1/2}$  (tiempo de semivida terminal), F (biodisponibilidad), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (eliminación), usando un programa de cálculo farmacocinético validado.

- 10 Dado que la cuantificación de la sustancia se realiza en plasma, es necesario determinar la distribución de sangre/plasma de la sustancia a fin de poder ajustar los parámetros farmacocinéticos de modo correspondiente. Para este propósito, se incubó una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de la especie en cuestión durante 20 min en una mezcladora de rodillos oscilante. Después de centrifugación a 1000 g, se mide la concentración en plasma (por medio de CL-EM/EM; véase arriba) y se determina calculando la proporción del valor de  $C_{\text{sangre}}/C_{\text{plasma}}$ .
- 15

La Tabla B muestra datos de compuestos representativos de la presente invención después de la administración intravenosa en ratas:

Tabla B:

Ejemplo	AUC <sub>norm</sub> [kg·h/L]	CL <sub>sangre</sub> [L/h/kg]	$t_{1/2}$ [h]	Temperatura ambiente media [h]
4	0,58	1,67	5,2	6,7
8	1,09	0,92	4,5	6,6
10	2,26	0,74	4,8	6,9
13	1,71	0,83	3,5	4,4
73	1,55	0,51	8,6	11,8
74	0,81	1,23	3,7	5,0
119	1,06	0,86	4,9	7,4
155	0,97	1,27	7,7	11,2
173	0,54	1,68	3,3	3,9
194	2,06	0,48	16,8	24,4
200	0,69	0,92	5,9	8,5
211	0,78	1,07	4,8	6,6
223	0,87	1,09	4,8	6,1
261	0,47	2,29	3,7	4,7
274	1,29	0,69	5,8	8,4
275	0,64	1,25	4,1	7,2
276	0,70	1,27	2,9	4,5
279	0,42	2,76	2,3	2,9
281	0,28	2,34	5,5	6,9
282	0,73	1,41	4,5	5,7
283	0,67	0,87	3,1	3,9
284	1,20	0,97	4,6	5,3
285	0,54	1,02	3,6	4,4
286	0,82	1,39	3,8	4,5
287	0,66	1,76	5,4	8,4
289	0,38	2,51	4,4	6,8
291	0,87	0,84	4,8	5,7
292	0,56	2,17	3,2	4,1
295	0,56	1,23	6,6	8,8
303	0,26	2,74	5,7	8,2
304	0,34	2,27	6,2	9,4
307	0,35	1,78	6,9	9,8
356	0,61	0,98	10,3	13,9
408	0,19	3,07	3,8	4,7
409	0,28	2,15	5,8	7,4
410	0,21	2,77	4,3	5,4
411	0,41	1,52	8,2	11,2

**B-7. Ensayo del metabolismo**

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos según la invención, se incuban con enzimas de citocromo P450 (CYP) humanas recombinantes, microsomas hepáticos o hepatocitos recién preparados primarios de distintas especies animales (por ejemplo, ratas, perros) y también de origen humano, a fin de obtener y comparar información sobre sustancialmente el metabolismo en fase I y en fase II hepático completo y sobre las enzimas implicadas en el metabolismo.

Los compuestos según la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10  $\mu\text{M}$ . Para ello, se prepararon soluciones madre de los compuestos según la invención teniendo una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo y luego se pipetearon con una dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 °C en 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH consistiendo en 1 mM de NADP<sup>+</sup>, 10 mM de glucosa-6-fosfato y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los hepatocitos primarios se incubaron en suspensión en medio de Williams E, asimismo a 37 °C. Después de un tiempo de incubación de 0 – 4 h, se detuvieron las mezclas de incubación con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente el 30%) y la proteína se centrifugó a aproximadamente 15000 x g. Las muestras así detenidas se analizaron bien directamente o bien se almacenaron hasta analizar a -20 °C.

El análisis se realiza por medio de cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y detección por espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello, se cromatografían los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas en fase inversa de C18 adecuadas y mezclas variables de fase móviles de acetonitrilo y 10 mM de solución de formiato de amonio acuosa o 0,05% de ácido fórmico. Los cromatogramas UV en conjunción con los datos de espectrometría de masas sirven para la identificación, aclaración de las estructuras y estimación cuantitativa de los metabolitos y para la valoración metabólica cuantitativa del compuesto según la invención en las mezclas 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 pronósticos 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 No. 169, DSMZ, Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (Deutsche Sammlung von Microorganismen und Zellkulturen), Braunschweig, Alemania) se sembraron en placas de 24 cavidades con inserto y se cultivaron durante 14 a 16 días. Para los estudios de permeabilidad, se disolvió la sustancia de ensayo en DMSO y se diluyó hasta la concentración de ensayo final con tampón de transporte (Hanks Buffered Salt Solution, Gibco/Invitrogen, con 19,9 mM de glucosa y 9,8 mM de HEPPES). A fin de determinar la permeabilidad de apical a basolateral ( $P_{\text{appA-B}}$ ) de la sustancia de ensayo, se administró la solución comprendiendo la sustancia de ensayo en el lado apical de la monocapa de células Caco-2 y el tampón de transporte en el lado basolateral. A fin de determinar la permeabilidad de basolateral a apical ( $P_{\text{appB-A}}$ ) de la sustancia de ensayo, se situó la solución comprendiendo la sustancia de ensayo en el lado basolateral de la monocapa de células Caco-2 y el tampón de transporte en el lado apical. Al inicio del experimento, se tomaron muestras del correspondiente compartimiento del donante a fin de asegurar el equilibrio másico. Después de una incubación de dos horas a 37 °C, se extrajeron muestras de ambos compartimientos. Las muestras se analizaron por medio de CL-EM/EM y se calcularon los coeficientes de permeabilidad aparentes ( $P_{\text{ap}}$ ). La permeabilidad de amarillo Lucifer se determinó para cada monocapa celular a fin de asegurar la integridad de la capa celular. La permeabilidad de atenolol (marcador para permeabilidad baja) y sulfasalazina (marcador para excreción activa) se determinó también en cada funcionamiento del ensayo como control de calidad.

**B-9. Ensayo de corriente de potasio hERG**

La corriente de potasio hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go) contribuye sustancialmente a la repolarización del potencial de acción cardíaco humano (Scheel et al., 2011). Una inhibición de esta corriente por medio de fármacos puede resultar raras veces en arritmias cardíacas potencialmente letales y por ello se estudian en una fase temprana durante el desarrollo de fármacos.

El ensayo funcional de hERG usado aquí se basa en una línea celular HEK293 recombinante que expresa establemente el gen KCNH2(HERG) (Zhou et al., 1998). Las células se ensayan por medio de la técnica pinzamiento de voltaje de células completas (Hamill et al., 1981) en un sistema automatizado (Patchliner™; Nanion, Múnich, Alemania), que controla el voltaje de la membrana y mide la corriente de potasio de hERG a temperatura ambiente. El software PatchControlHT™ (Nanion) controla el sistema Patchliner, el registro de datos y el análisis de datos. El voltaje se controla por un amplificador 2 EPC-10 sometido al control del software PatchMasterPro™ (ambos: HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Chips NPC-16 con resistencia media (~2 M $\Omega$ ; Nanion) sirven como sustrato plano para los experimentos de pinzamiento de voltaje.

Los chips NPC-16 se llenan con solución intra- y extracelular (cf. Himmel, 2007) y con suspensión celular. Después de la formación de un sello Giga-Ohm y después de que se ha establecido el modo de célula entera (incluyendo varios pasos de control de calidad automatizados), se aprieta la membrana celular a un potencial de mantenimiento

de -80 mV. El subsiguiente protocolo de pinzamiento de voltaje modifica el voltaje de control a +20 mV (duración 1000 ms), -120 mV (duración 500 ms) y nuevamente al potencial de mantenimiento -80 mV; esto se repite cada 12 s. Después de una fase de estabilización inicial (aproximadamente 5-6 minutos) se pipetea la solución de sustancia de ensayo en concentraciones crecientes (por ejemplo, 0,1, 1 y 10  $\mu\text{mol/l}$ ) (exposición de aproximadamente 5-6 minutos por concentración), seguido de varios pasos de lavado.

La amplitud de la corriente de "cola" dirigida hacia adentro que se genera por una modificación del potencial de +20 mV a -120 mV sirve para cuantificar la corriente de potasio de hERG y se representa en función del tiempo (software IgorPro™). La amplitud de la corriente al final de distintos intervalos (por ejemplo, fase de estabilización antes de la sustancia de ensayo, primera / segunda / tercera concentración de sustancia de ensayo) sirve para establecer una curva de concentración-efecto que se usa para calcular la concentración de inhibición semimáxima  $\text{CI}_{50}$  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 para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

#### **Comprimido:**

##### **Composición:**

100 mg del compuesto según 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 de compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Los gránulos se secan y después se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa compresora usual (para formato del comprimido véase anteriormente). Una fuerza de compresión guía para la compresión es 15 kN.

#### **Suspensión que se puede administrar por vía oral:**

##### **Composición:**

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

#### **Preparación:**

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 horas hasta que la hinchazón del Rhodigel está completa.

#### **Solución que se puede administrar por vía oral:**

##### **Composición:**

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 20 g de solución oral.

#### **Preparación:**

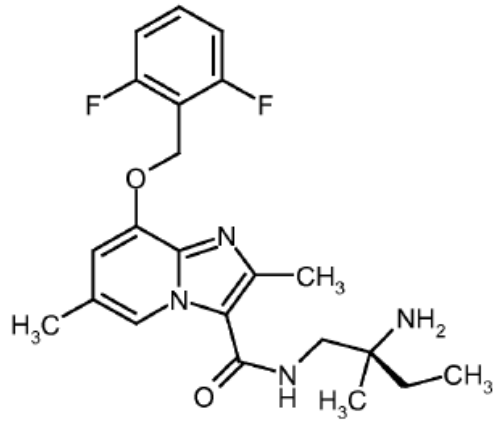
El compuesto según la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta que se ha disuelto completamente el compuesto según la invención.

**Solución i.v.:**

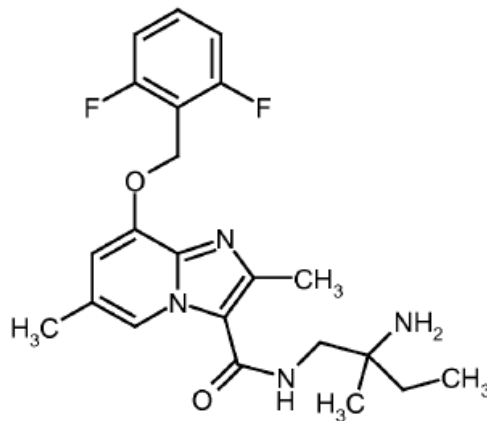
5 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente de tolerancia fisiológica (por ejemplo, solución isotónica de cloruro de sodio, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución obtenida se esteriliza por filtración y se usa para rellenar recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

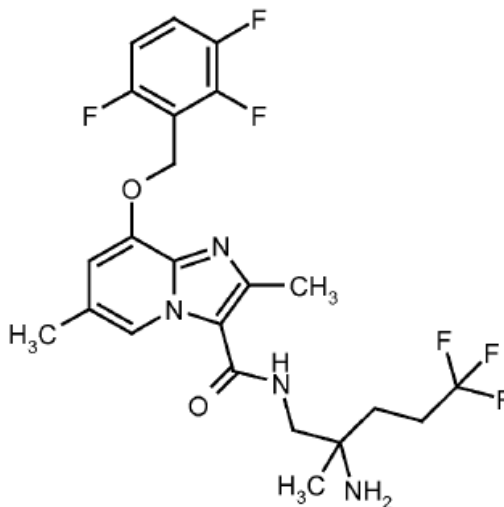
1. *ent-N*-[(2*S*)-amino-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 5 *ent-N*-(2-amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



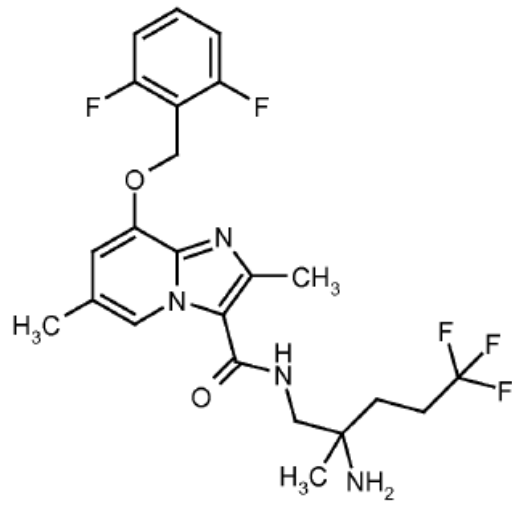
- ent-N*-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



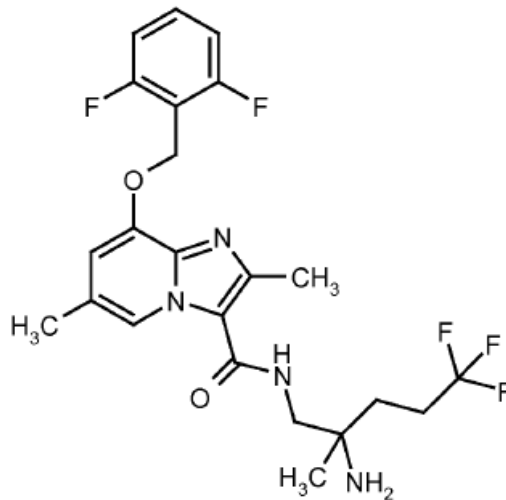
10

- ent-N*-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

(enantiómero B)

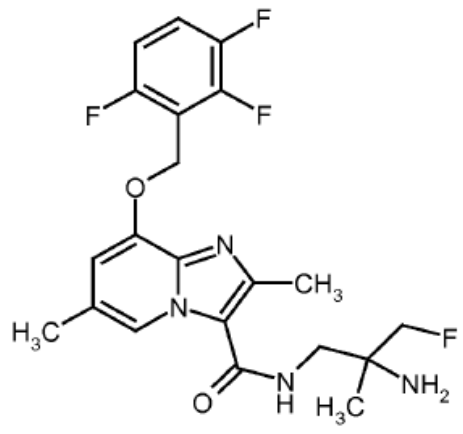


*ent*-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



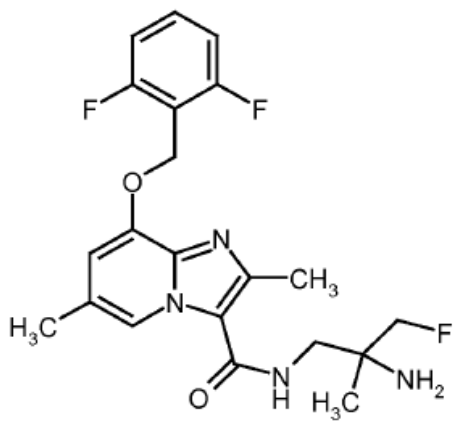
5

*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

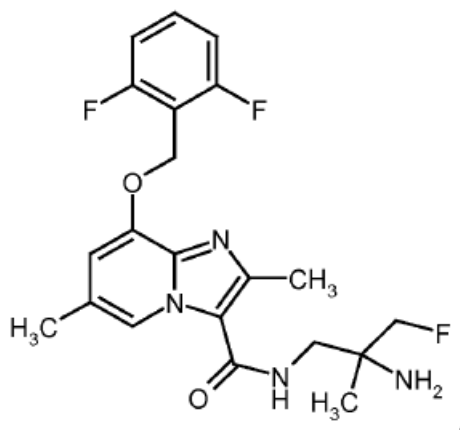


*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

(enantiómero B)

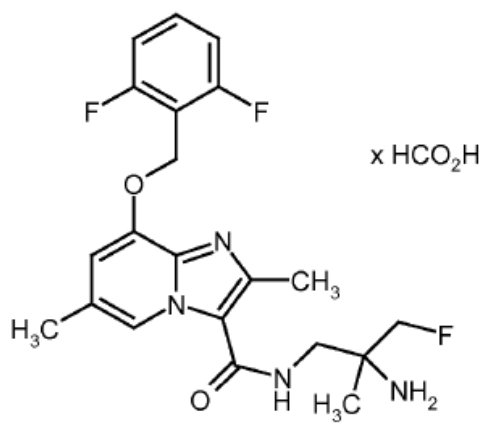


*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



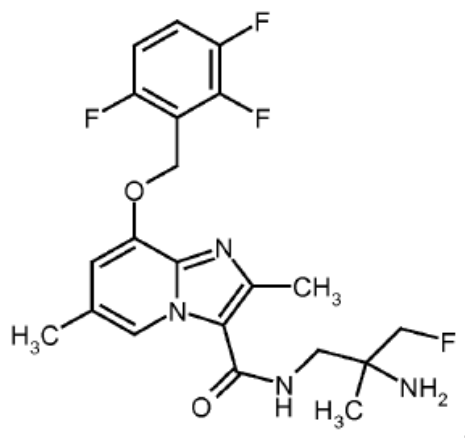
5

formiato de carboxamida *rac*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-

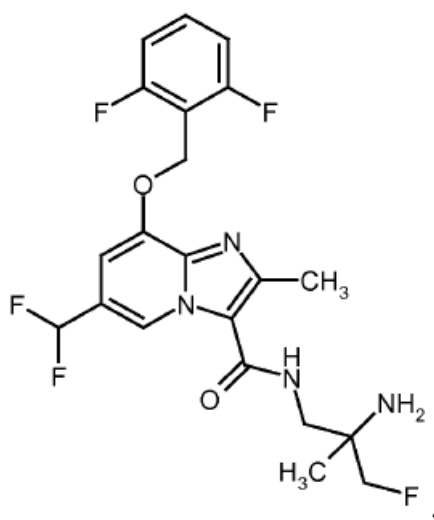


10

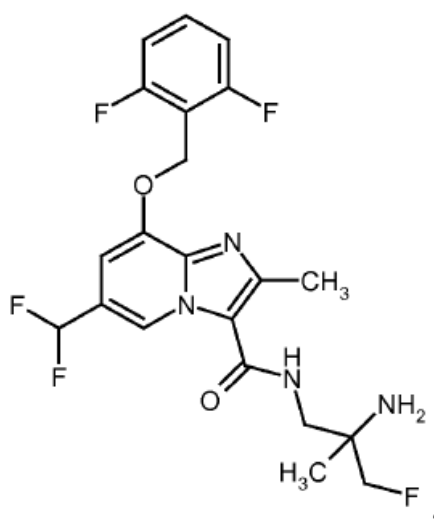
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



ent-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)

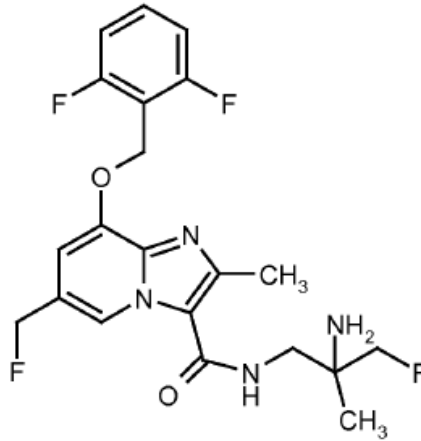


5 ent-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



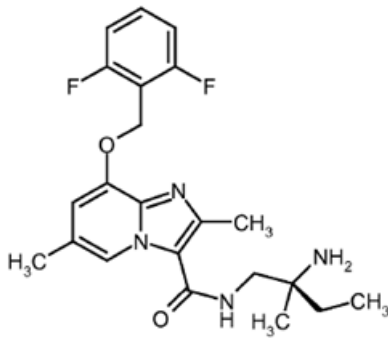
ent-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

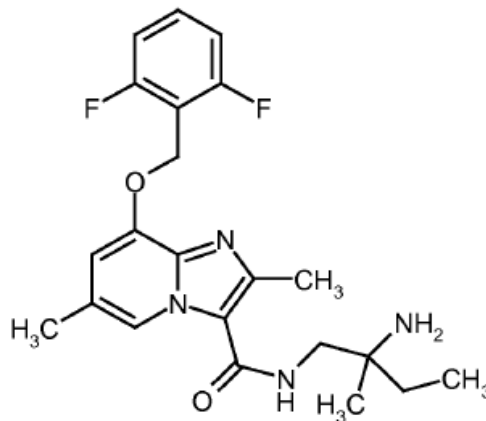
*ent-N-[(2S)-amino-2-metilbutil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida* (enantiómero A)



5

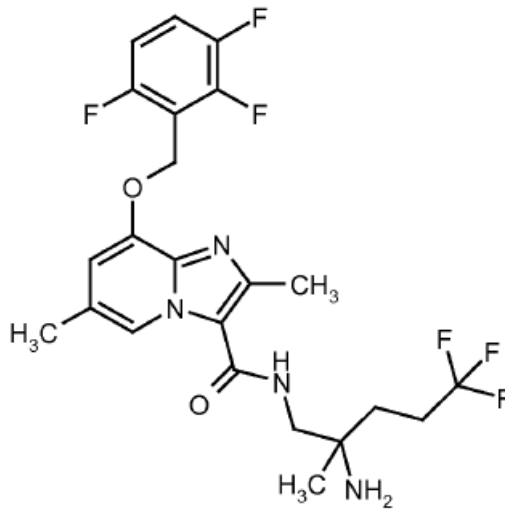
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

*ent-N-(2-amino-2-metilbutil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida* (enantiómero B)



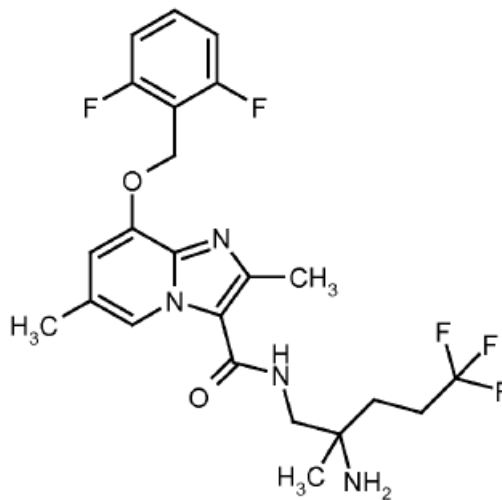
10 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

*ent-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida* (enantiómero B)



5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

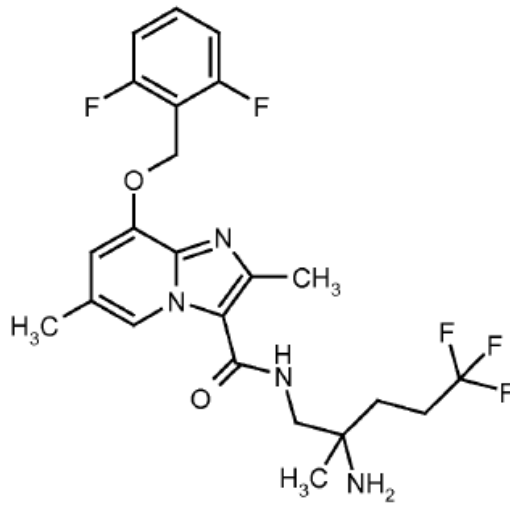
*ent*-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

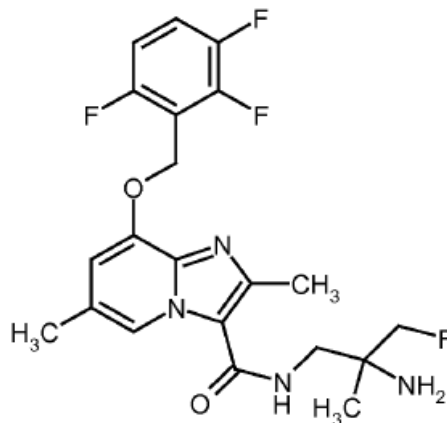
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

*ent*-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

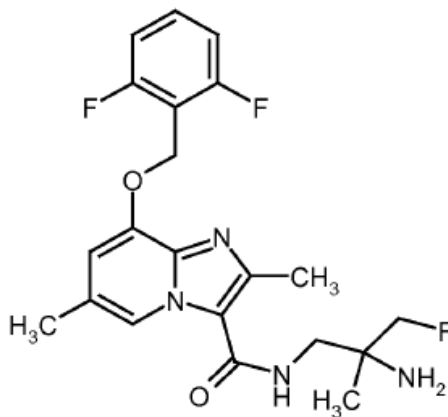
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

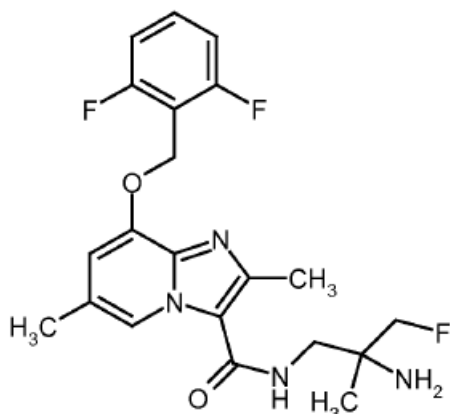
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



10 9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

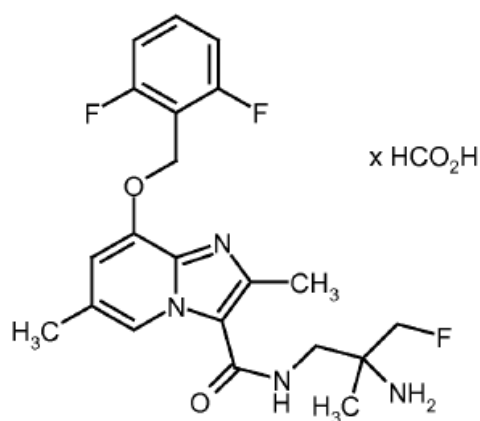
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

(enantiómero A)



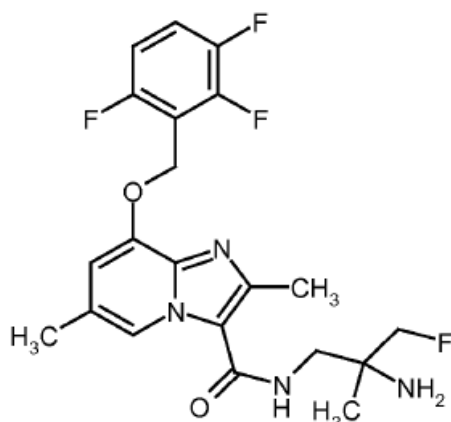
10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

5 formiato de *rac*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

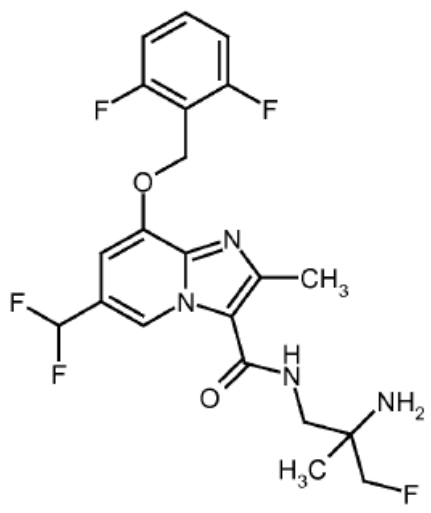
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10

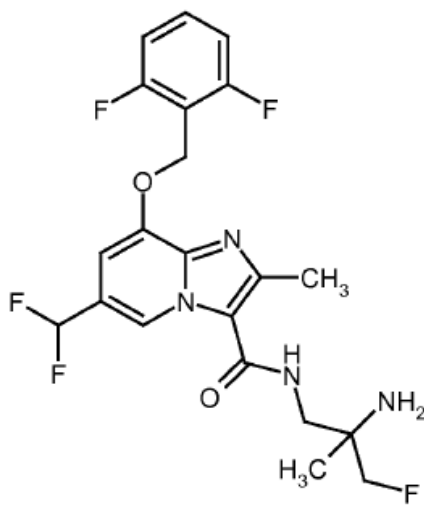
12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

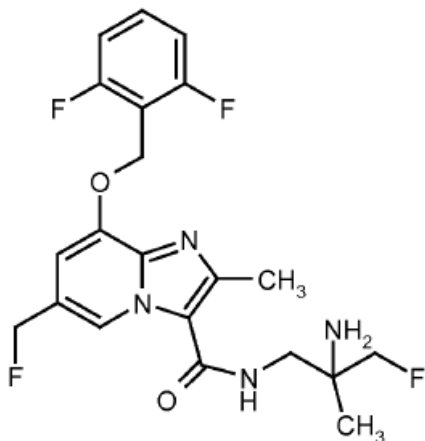
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(difluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



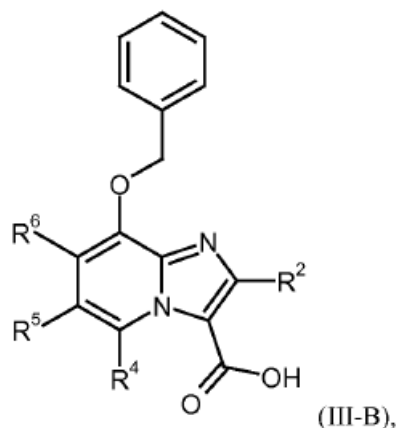
5

14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

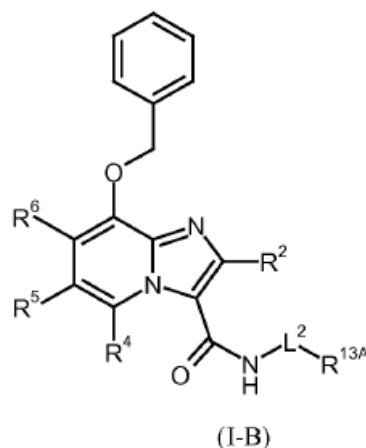
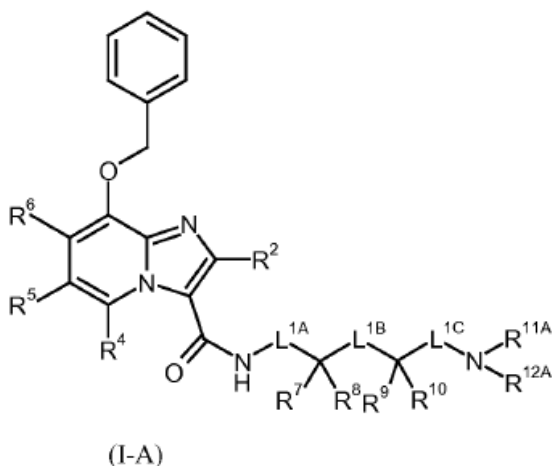
*ent*-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-(fluorometil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida





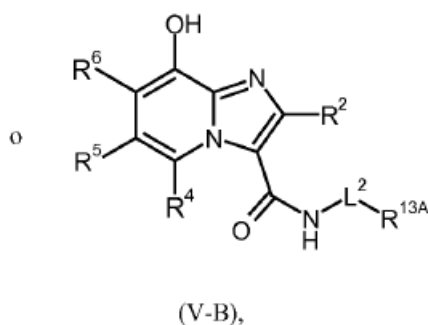
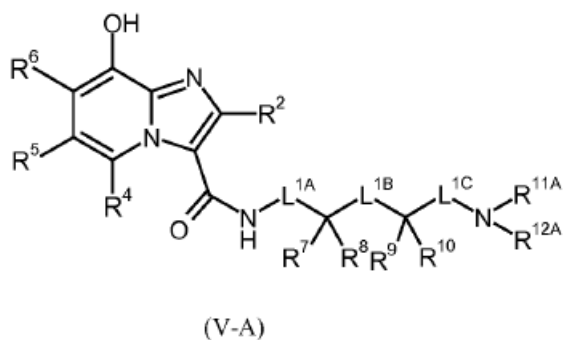


en la que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de la fórmula (IV) para dar un compuesto de la fórmula (I-A) y (I-B),



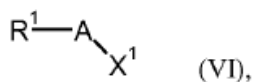
5

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, se escinde de este a continuación el grupo bencilo de acuerdo con métodos conocidos por el experto y se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (V-A) o (V-B)



10

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI)



en la que A y R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente y

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

5 a continuación se escinden los grupos protectores opcionalmente presentes, y se convierten los compuestos resultantes de la fórmula (I) opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

16. Compuesto de la fórmula (I), según se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10 17. Uso de un compuesto de la fórmula (I), según se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, 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.

18. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), según se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

15 19. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), según se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.

20 20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18 o 19 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.