

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 616**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2013 PCT/EP2013/072908**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068104**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2013 E 13789237 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2914596**

54 Título: **Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas con hidroxilo y su uso como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble**

30 Prioridad:

**05.11.2012 EP 12191200**  
**07.03.2013 US 201313789208**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

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).

ES 2 640 616 T3

## DESCRIPCIÓN

Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas con hidroxilo y su uso como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble

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

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

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

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, que tenga como objetivo influir en la ruta de señalización de GMPc en organismos para tales enfermedades, es un enfoque prometedor a causa de la elevada eficacia y los  
30 reducidos efectos secundarios esperables.

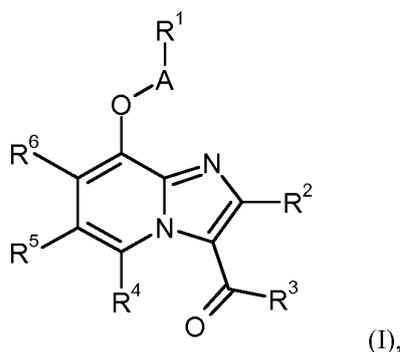
Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble hasta ahora se han usado en exclusiva compuestos, tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante la actuación en el átomo central del hierro del hemo. Aparte de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento.

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

Entre otros se describen en los documentos EP 0 266 890-A1, WO 89/03833-A1, JP 01258674-A [compárese con 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 y WO 2011/113606-A1 distintos derivados de imidazo[1,2-a]piridina que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades.

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

Son objeto de la divulgación compuestos de fórmula general (I)



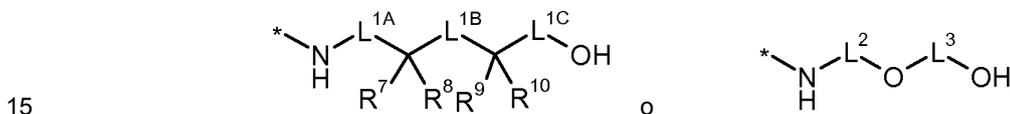
en la que

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

5 R<sup>1</sup> se refiere alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con uno 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y  
10 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi o pudiendo estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

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

20 en la que 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> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

25 en la que 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> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

30 en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi a su vez pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes halógenos,

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

35 y en la que 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>8</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

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 la que 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> se refiere a 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>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

5 en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógenos,

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

y

en la que 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>),

15 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

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,

20 en la que 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>), a condición de que los restos R y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que en cada caso están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 5 a 10 miembros, a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen un carbo- o heterociclo,

25 L<sup>2</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

L<sup>3</sup> se refiere a un alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

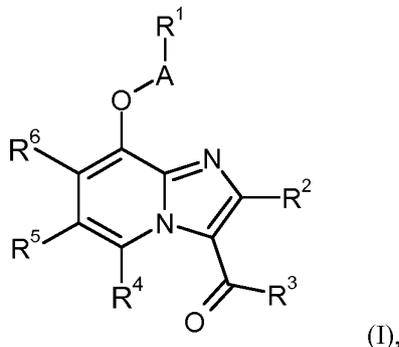
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

30 R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</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,

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

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

35 Son objeto de la divulgación compuestos de fórmula general (I)



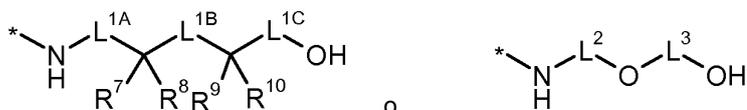
en la que

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

R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), piridilo o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 5 pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 y  
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,  
 10

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

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



15 en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

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

20 en la que 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> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

25 en la que 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> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquiniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

30 en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógenos, en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, 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>),

35 y en la que 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>8</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

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 la que el carbociclo de 3 a 7 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> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquiniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

50 en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógenos,

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

y

5 en la que 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> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

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 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en la que 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>),

a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo, o

15 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que en cada caso están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 5 a 10 miembros,

a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen un carbo- o heterociclo,

L<sup>2</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

20 L<sup>3</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

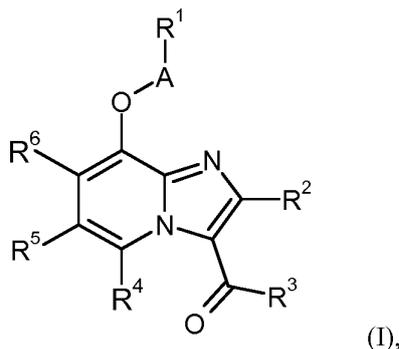
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

25 R<sup>6</sup> se refiere a 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 divulgación compuestos de fórmula general (I)



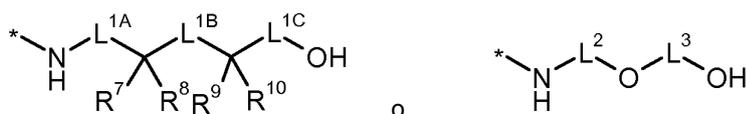
en la que

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

R<sup>1</sup> se refiere a fenilo estando sustituido fenilo en 2 átomos de carbono adyacentes de fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

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

5 en la que 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> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

10 en la que 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> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

15 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser 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>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

20 en la que el fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógenos, en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, 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>),

y

25 en la que 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>8</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

o

30 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 la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos a su vez con uno de los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo,

35 en la que 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>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

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

40 en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) pueden estar sustituidos 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 la que 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>),

45 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

o

50 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 la que 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>),

a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

55 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que en cada caso están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 5 a 10 miembros,

a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen

un carbo- o heterociclo,

L<sup>2</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

L<sup>3</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

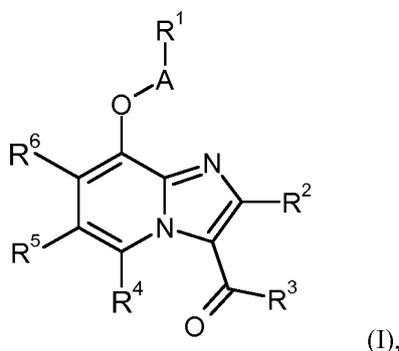
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

5 R<sup>5</sup> se refiere a 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> se refiere a hidrógeno, ciano o halógeno,

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

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



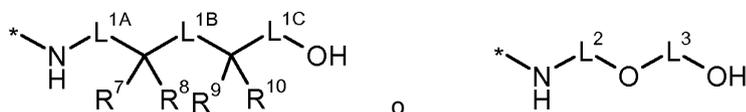
en la que

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

15 R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), piridilo o fenilo pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 20 pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi pudiendo estar sustituidos en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

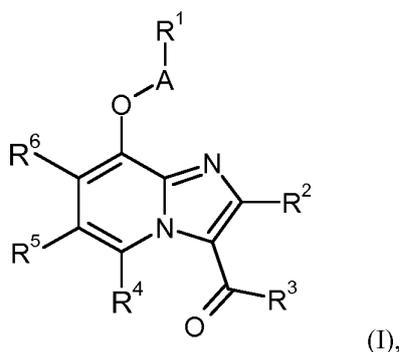
30 L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en la que alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo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

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

35 L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en la que 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> se refiere a 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>),

- alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser 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>), alcoxicarbonilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,  
 5 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno,  
 en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, 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>),  
 y  
 10 en la que 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>8</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,  
 15 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 la que 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>),  
 20 R<sup>9</sup> se refiere a 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>),  
 alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo,  
 en la que 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>), alcoxicarbonilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,  
 25 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes halógeno,  
 en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) pueden estar sustituidos 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  
 30 en la que 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> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo  
 o  
 35 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 la que 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>), a  
 condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,  
 40 o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que en cada caso están unidos, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman  
 un carbociclo de 5 a 10 miembros a condición de que al mismo tiempo no más de 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> forme un carbo- o heterociclo,  
 L<sup>2</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,  
 45 L<sup>3</sup> se refiere a alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,  
 R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> se refiere a monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o piperidinilo  
 R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno, ciano o halógeno,  
 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.  
 50 Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

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

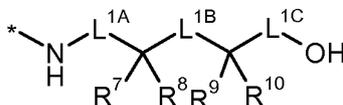
R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), piridilo o fenilo  
 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor,  
 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1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

y

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo  
 halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del  
 fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

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

en la que 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> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

en la que 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> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y benciloxi,

en la que benciloxi está sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

y

en la que además alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

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

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

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquénilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquínilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo,

en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

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

en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituidos 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 la que 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> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

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 la que 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>),

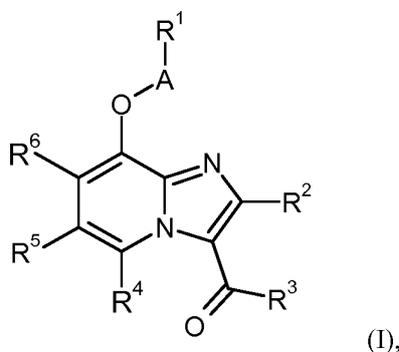
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a 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> se refiere a 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.

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



en la que

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

20 R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), piridilo o fenilo pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

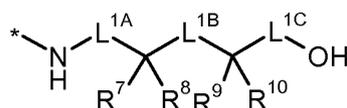
y

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

30

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

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

en la que 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>),

40 L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

en la que 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> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o 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>),  
 alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,  
 5 en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,  
 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,  
 en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 10 independientemente entre sí de un grupo flúor, 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>3</sub>),  
 y  
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí de un grupo halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 15 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,  
 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  
 20 heterociclo de 4 a 7 miembros,  
 en la que 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 de un grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>9</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 25 del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi y benciloxi,  
 en la que fenoxi está sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno,  
 en la que benciloxi está sustituido con 1 o 3 sustituyentes halógeno  
 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo
- R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,
- 30 R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</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
- R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno, ciano o halógeno,
- así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.
- 35 Son objeto de la divulgación compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos  
 comprendidos por fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las  
 sales así como los compuestos comprendidos por fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de  
 realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos  
 por fórmula (I), mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 40 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de  
 acuerdo con la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas para las aplicaciones  
 farmacéuticas en sí, que sin embargo se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los  
 compuestos de acuerdo con la invención.
- 45 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de  
 ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido  
 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico,  
 ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido  
 propiónico, ácido láctico, tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- 50 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de  
 bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de  
 sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales amonio, derivados  
 de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo preferentemente etilamina,  
 dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina,  
 dimetilaminaoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.
- 55 Se denominan solvatos en el marco de la invención las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que  
 forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son  
 una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren  
 hidratos en el marco de la presente invención.

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

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

- 10 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este caso un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha sustituido por otro átomo del mismo número atómico, sin embargo, con otra masa atómica diferente de la masa atómica que aparece de forma habitual o predominante en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tales como, en particular aquellas en las que uno o varios isótopos radioactivos están incorporadas, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para examinar el mecanismo de acción o la distribución del principio activo del cuerpo; a causa de la capacidad de preparación y de detección comparativamente sencilla para esto, en particular, son adecuados compuestos marcados con isótopos  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ . Además, la incorporación de isótopos tales como, por ejemplo, deuterio puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis eficaz necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención dado el caso pueden representar por tanto también una forma de realización preferente de la presente invención. Se pueden preparar variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención según los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas de los ejemplos de realización en los que se emplean correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.
- 20 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. En este caso, el término "profármacos" indica compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, que, sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se transforman en los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

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

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

Carbociclo o cicloalquilo se refiere en el marco de la invención a un carbociclo mono- o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado con la cantidad indicada en cada caso de átomos de carbono de anillo y hasta 3 dobles enlaces. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, indanilo, tetralinilo.

- 45 Alquenilo se refiere en el marco de la invención a un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y *n*-but-en-1-ilo.

- 50 Alquinilo se refiere en el marco de la invención a un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: 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 se refiere en el marco de la invención a un resto alquilo divalente lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: metileno, 1,2-etileno, etan-1,1-diilo, 1,3-propileno, propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, 1,4-butileno, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo y butan-2,3-diilo.

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

Alcoxicarbonilo se refiere en el marco de la invención a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de

carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

5 Alquiltio se refiere en el marco de la invención a un grupo tio como con un sustituyen alquilo lineal o ramificado que presenta 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio y *terc*-butiltio.

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

10 Un heterociclo de 4 a 7 miembros se refiere en el marco de la invención a un heterociclo saturado monocíclico con en total 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub> y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

15 Heteroarilo se refiere en el marco de la invención a un heterociclo aromático monocíclico (compuesto heteroaromático) con el total 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo preferentemente se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

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

20 En la fórmula del grupo a la que se puede referir R<sup>3</sup> o R<sup>1</sup>, el punto final de la línea en la que se encuentra el símbolo \* y # no se refiere a un átomo de carbono o grupo CH<sub>2</sub>, sino que es parte del enlace al átomo indicado en cada caso al que está unido R<sup>3</sup> o R<sup>1</sup>.

Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos uno o varias veces. En el marco de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos se prefieren.

30 En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a una inhibición, retraso, detención, mitigación, debilitamiento, limitación, reducción, supresión, represión o curación de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, del desarrollo, de la evolución o de la progresión de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende en este caso de forma sinónima con el término "tratamiento".

35 Las expresiones "prevención", "profilaxis" o "medida preventiva" se usa de forma sinónima en el marco de la presente invención e indican la indicación a la reducción del riesgo de adquirir, de experimentar, de padecer o de tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o una progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

40 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud se pueden realizar parcial o completamente.

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

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

R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) hasta seis veces con flúor,

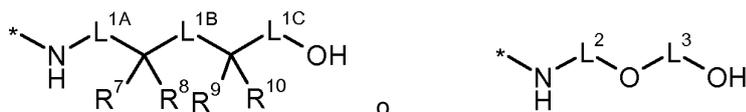
45 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

y

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo y metilo o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

50 R<sup>2</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo o ciclopropilo,

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o metileno,

5 L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o metileno,

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

10 R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

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

en la que 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

20 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

25 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

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

35 en la que 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 la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

40 en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

45 a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieren ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos en cada caso, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 5 a 10 miembros,

50 a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen un carbociclo,

L<sup>2</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

L<sup>3</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

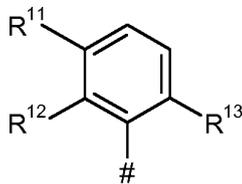
55 R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o pirrolidinilo,

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

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

En el marco de la presente divulgación se prefieren, en particular, compuestos de fórmula (I) en la que A se refiere a CH<sub>2</sub>

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



5

en la que

# se refiere al punto de enlace a,

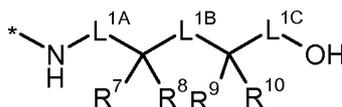
y

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

10 a condición de que al menos dos de los R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

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

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



en la que

15 \* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

20 en la que 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 la que los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,

25 R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en la que 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 la que en los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

o

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

35 a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos en cada caso, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman un carbociclo de 5 a 9 miembros,

a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen carbociclo,

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

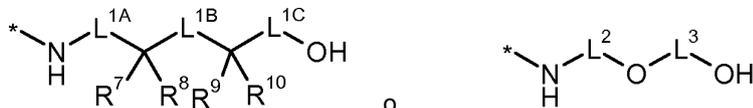
R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o etilo,

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

- A se refiere a CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>),  
 R<sup>1</sup> se refiere a fenilo,  
 estando sustituido fenilo en 2 átomos de carbono de fenilo con un puente de difluorometilendioxi,  
 R<sup>2</sup> se refiere a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo o ciclopropilo,  
 5 R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o metileno,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o metileno,

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

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en la que 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

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

en la que 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 la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de flúor y cloro en la que 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 la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo, a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieren ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos en cada caso, forman un carbociclo de 5 a 10 miembros a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen un carbociclo,

L<sup>2</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

L<sup>3</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o piroldinilo,

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

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

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

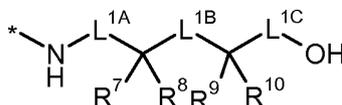
A se refiere a CH<sub>2</sub>,

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

10 estando sustituido fenilo en 2 átomos de carbono adyacentes de fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

15 \* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

20 R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

o

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco con flúor,

y

25 en la que los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro

R<sup>8</sup> se refiere a 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,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

30 o

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

y

pudiendo ser sustituidos los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,

35 R<sup>10</sup> se refiere a 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 a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

40 R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

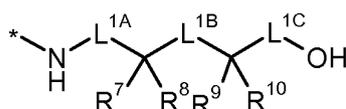
A se refiere a CH<sub>2</sub>,

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

45 estando sustituido fenilo en 2 átomos adyacentes de fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno,

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

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), piridilo o fenilo,

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

pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

pudiendo estar sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo

flúor, trifluorometilo y metilo

y

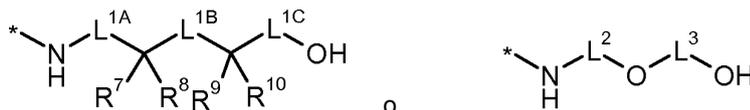
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo

flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo y metilo o pudiendo estar sustituidos en dos

átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente difluorometilendioxi,

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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o metileno,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o metileno,

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

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

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

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

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

10 en la que 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 la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

15 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

20 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo, a condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos en cada caso forman un carbociclo de 5 a 10 miembros a condición de que al mismo tiempo no más de 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> formen un carbociclo,

25 L<sup>2</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

L<sup>3</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

30 R<sup>5</sup> se refiere a ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o pirrolidinilo,

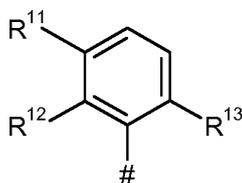
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o flúor,

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

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

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

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



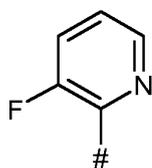
en la que

# se refiere al punto de enlace a A,

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

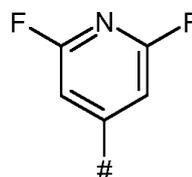
o

a un grupo piridilo de fórmula



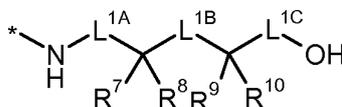
45

o



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

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



en la que

- 5 \* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,  
 L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,  
 L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,  
 L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,  
 R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 10 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,  
 o  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor  
 y  
 en la que los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden ser sustituidos con 1 o 2  
 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y color  
 R<sup>8</sup> se refiere a 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,  
 R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,  
 20 o  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 y  
 en la que los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con 1 o 2  
 25 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y color,  
 R<sup>10</sup> se refiere a 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 a  
 condición de que los restos R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> no se refieran ambos al mismo tiempo a fenilo,  
 o  
 30 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos en cada caso, así como el grupo L<sup>1B</sup> forman  
 un carbociclo de 5 a 9 miembros a condición de que al mismo tiempo no más de 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> forme un carbociclo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o pirrolidinilo,

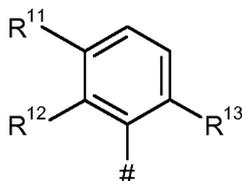
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

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



40 en la que

# se refiere al punto de enlace a A,

y

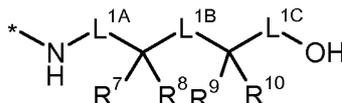
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno o flúor, a condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

45 o

se refiere a un grupo piridilo de fórmula



R<sup>2</sup> se refiere a metilo,  
R<sup>3</sup> se refiere a un grupo de fórmula



5

en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno,

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

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

10

15

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>5</sup> se refiere a ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o pirrolidinilo,

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) piridilo o fenilo,

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

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

pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo

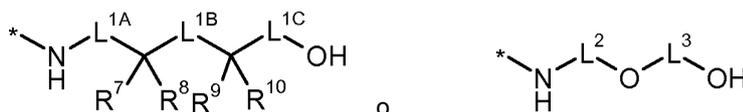
y

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo y metilo o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

30

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

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



35

en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o metileno,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o metileno,

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

R<sup>7</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que 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,

40

y

en la que además alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

5 R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

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

en la que 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

15 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi y etoxi,

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

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,

en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

L<sup>2</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

L<sup>3</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

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

R<sup>5</sup> se refiere a hidrógeno, halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</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,

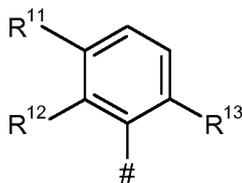
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o flúor,

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

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

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

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



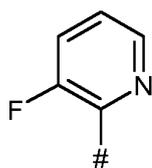
35 en la que

# se refiere al punto de enlace a A, y

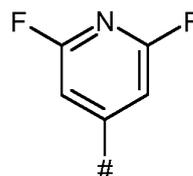
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno, flúor o cloro, a condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

o

40 a un grupo piridilo de fórmula

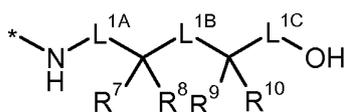


o



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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

5 L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

y

10 en la que además alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno,

R<sup>9</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

o

15 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

y

en la que los grupos fenilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

20 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,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

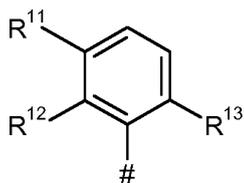
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

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



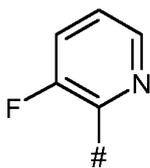
30 en la que

# se refiere al punto de enlace a A, y

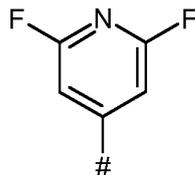
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se refieren independientemente entre sí a hidrógeno o flúor, a condición de que al menos dos de los restos R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> sean distintos de hidrógeno,

o

35 a un grupo piridilo de fórmula

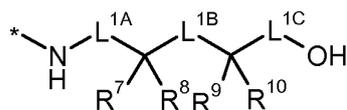


o



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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno,

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

R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

R<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), piridilo o fenilo,

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

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

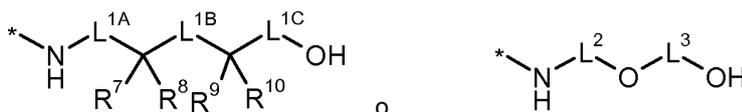
pudiendo estar sustituido piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo

y

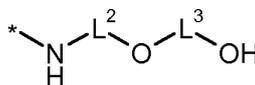
25 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo y metilo o pudiendo sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxi,

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

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



o



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace o metileno,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace o metileno,

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

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

40 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

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

45 en la que 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 la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi

50 y etoxi,

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo, o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto al átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,  
 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

5 R<sup>9</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 en la que 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 y benciloxi,

estando sustituido benciloxi con 1 o 2 sustituyentes de flúor,

10 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,  
 L<sup>2</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,  
 L<sup>3</sup> se refiere a 1,2-etanodiilo,

R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

15 R<sup>5</sup> se refiere a 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,

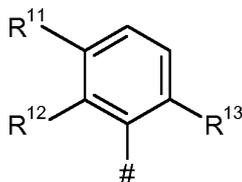
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno o flúor,

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

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

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

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



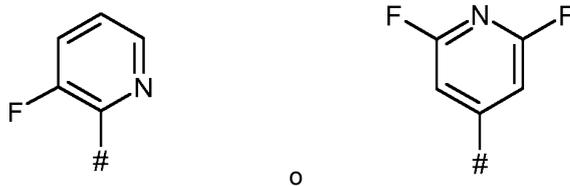
en la que

# se refiere al punto de enlace a A, y

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

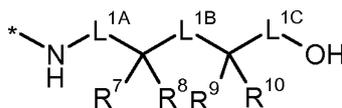
o

a un grupo piridilo de fórmula



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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

35 L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,  
 L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo,

o  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 y

5 pudiendo estar sustituidos dos grupos fenilo que se han mencionado anteriormente con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí de flúor y cloro,  
 R<sup>8</sup> se refiere a 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,  
 R<sup>9</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

10 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,

o  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con benciloxi,  
 en la que benciloxi está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,  
 R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno o metilo,

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

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

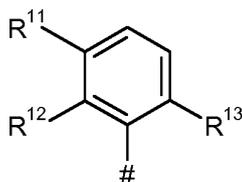
R<sup>6</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

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



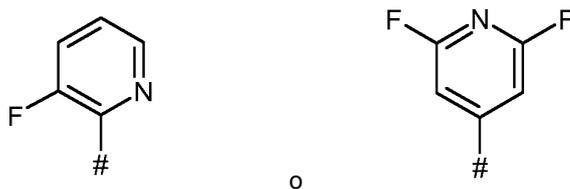
en la que

# se refiere al punto de enlace a A, y

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

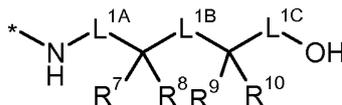
o

a un grupo piridilo de fórmula



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

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



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

35 L<sup>1A</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1B</sup> se refiere a un enlace,

L<sup>1C</sup> se refiere a un enlace,

R<sup>7</sup> se refiere a hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>8</sup> se refiere a hidrógeno,

40 R<sup>9</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
R<sup>10</sup> se refiere a hidrógeno,

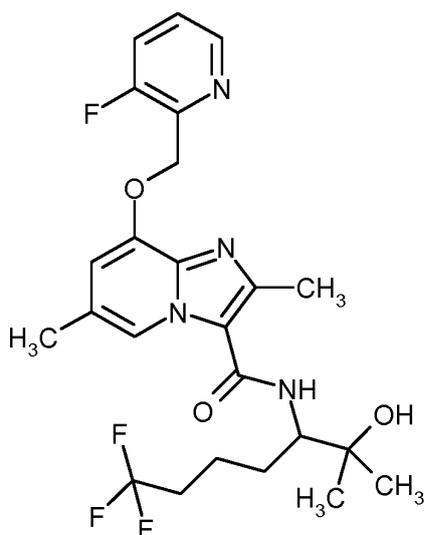
R<sup>4</sup> se refiere a hidrógeno,

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

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

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

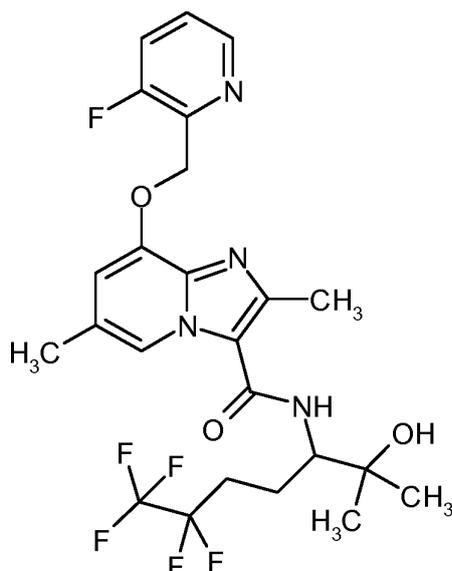
También es especialmente preferente *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) con la siguiente fórmula (I),



10

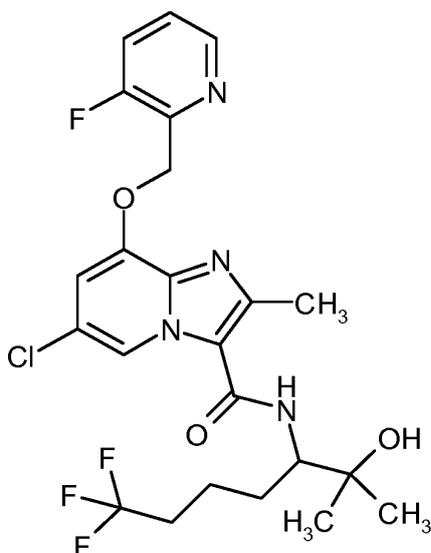
o uno de sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

También es especialmente preferente *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B) con la siguiente fórmula (I),



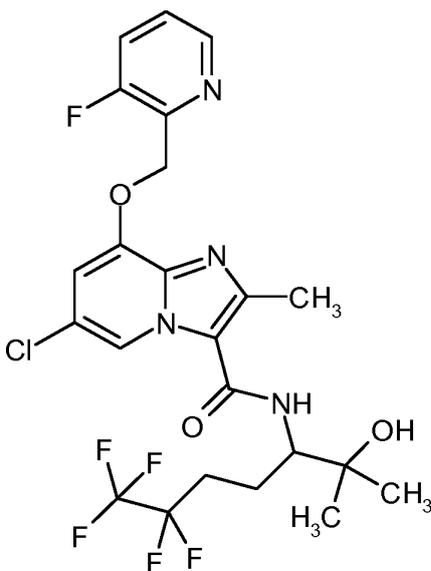
15 o uno de sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

También es especialmente preferente *ent*-6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) con la siguiente fórmula (I),



o uno de sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

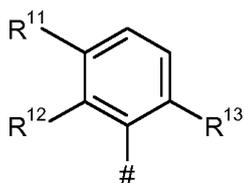
También es especialmente preferente *ent*-6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A) con la siguiente fórmula (I),



5

o uno de sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  se refiere a un grupo de fórmula



10 en la que

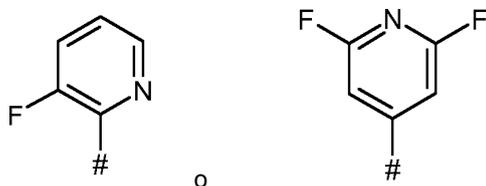
# se refiere al punto de enlace a A

y

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se refieren independientemente entre sí a hidrógeno, flúor o cloro a condición de que al menos dos de los restos  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  sean distintos de hidrógeno, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y

solvatos de los *N*-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  se refiere a un grupo piridilo de fórmula

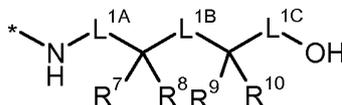


5 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  se refiere a metilo, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

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

10  $R^3$  se refiere a un grupo de fórmula



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

$L^{1A}$  se refiere a un enlace,

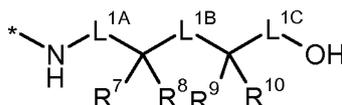
15  $L^{1B}$  se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,

$L^{1C}$  se refiere a un enlace o metilo,

en la que metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometil, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), ciclopropilo y ciclobutilo, así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

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

$R^3$  se refiere a un grupo de fórmula



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

25  $R^8$  se refiere a hidrógeno,

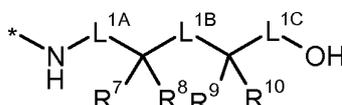
y

$R^{10}$  se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

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

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

30  $R^3$  se refiere a un grupo de fórmula



en la que

\* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,

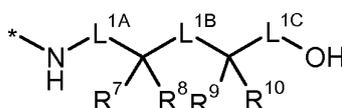
- $L^{1A}$  se refiere a un enlace,  
 $L^{1B}$  se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,  
 $L^{1C}$  se refiere a un enlace,  
 5  $R^7$  se refiere a alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 en la que alquilo ( $C_1-C_6$ ) está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 $R^8$  se refiere a hidrógeno,  
 $R^9$  se refiere a hidrógeno o metilo,  
 $R^{10}$  se refiere a hidrógeno o metilo,

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

10

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

$R^3$  se refiere a un grupo de fórmula



en la que

- 15 \* se refiere al punto de enlace al grupo carbonilo,  
 $L^{1A}$  se refiere a un enlace,  
 $L^{1B}$  se refiere a un enlace, metileno o 1,2-etanodiilo,  
 $L^{1C}$  se refiere a un enlace,  
 $R^7$  se refiere a hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 20  $R^8$  se refiere a hidrógeno,  
 $R^9$  se refiere a alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 en la que alquilo ( $C_1-C_6$ ) está sustituido hasta cinco veces con flúor,  
 $R^{10}$  se refiere a hidrógeno o metilo,

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

- 25 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^6$  se refiere a hidrógeno,  
 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^5$  se refiere a hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

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

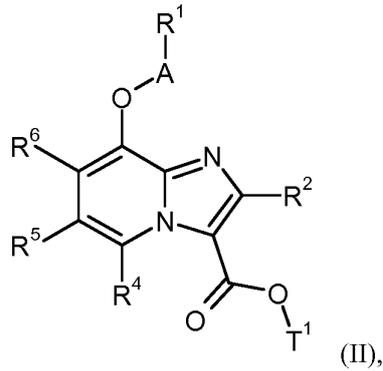
En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^5$  se refiere a ciclopropilo, etinilo, morfolinilo o pirrolidinilo,  
 así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

- 35 Las definiciones de restos indicadas, en particular, en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes  
 de restos se reemplazan independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos  
 discrecionalmente también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son especialmente preferentes combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente.

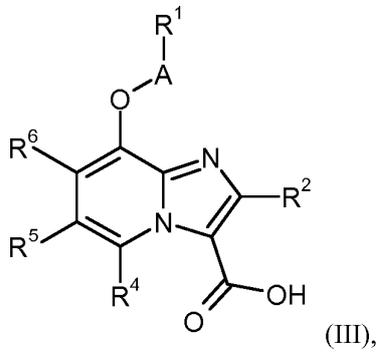
- 40 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención  
 de fórmula (I), caracterizado porque

1. [A] un compuesto de fórmula (II)

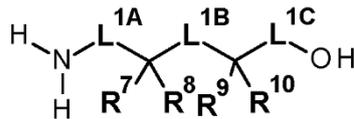


en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y T<sup>1</sup> se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

5 se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base o un ácido adecuado hasta dar un ácido carboxílico de acuerdo con la fórmula (III)



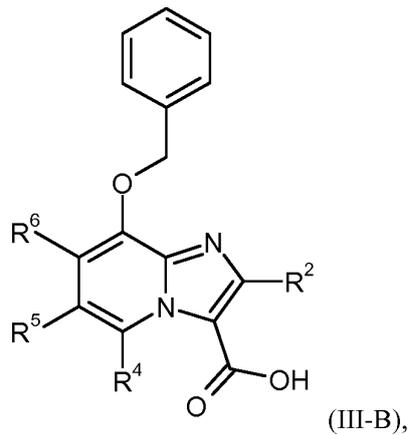
10 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y este, a continuación, se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (IV-A)



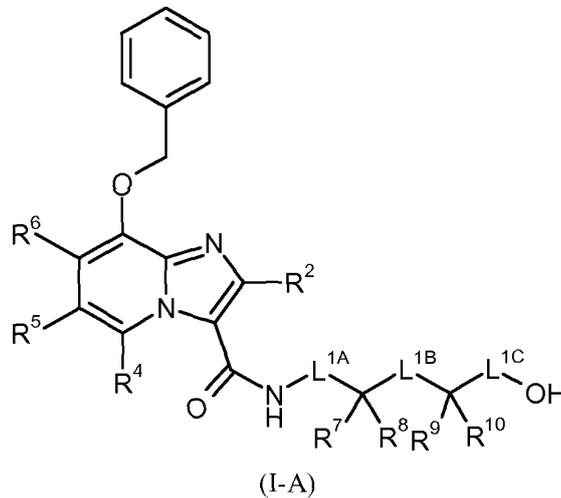
(IV-A)

en la que L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente

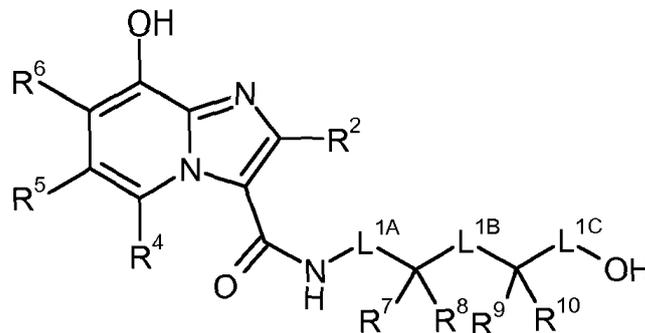
2. [B] un compuesto de fórmula (III-B)



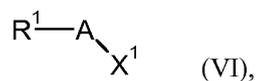
en la que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (IV-A) hasta dar un compuesto de fórmula (I-A)



5 en la 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>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, de este, a continuación, según procedimientos conocidos por el experto se escinde el grupo bencilo y se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula (V-A)



10 (V-A) en la 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>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, en el disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)

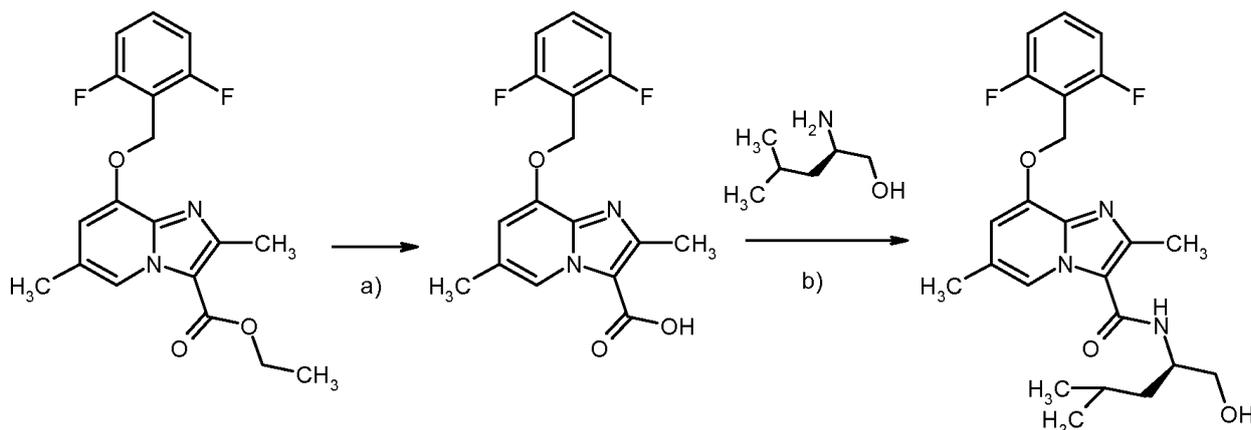


en la que A y R<sup>1</sup> tienen el significado que se ha indicado anteriormente y X<sup>1</sup> se refiere a un grupo saliente adecuado, en particular, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 Los compuestos de las fórmulas (I-A) forman un subconjunto de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I).

Se pueden aclarar de forma ilustrativa los procedimientos de preparación descritos mediante los siguientes esquemas de síntesis (esquema 1 y 2):

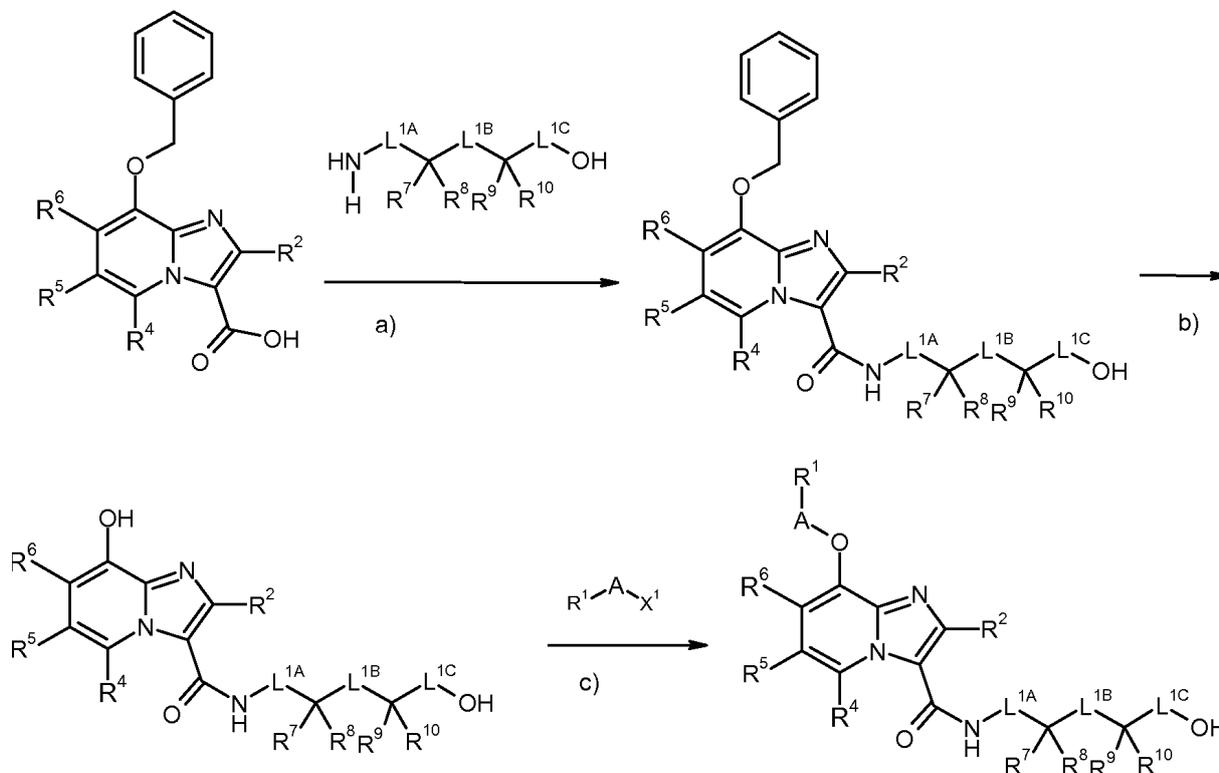
Esquema 1:



10

[a): hidróxido de litio, THF/metanol/H<sub>2</sub>O, RT; b): TBTU, 4-metilmorfolina, DMF, TA].

Esquema 2



[a): TBTU, *N*-metilmorfolina, DMF; b): H<sub>2</sub>, Pd/C, éster de etilo de ácido acético; c) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF].

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

Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (III) + (IV) → (I), (III-A) + (IV-A) → (I-A) y (III-B) + (IV) → (I-B), por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, trichloroetileno o clorobenceno u otros disolventes tales como acetona, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Asimismo, es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Como agente de condensación para la formación de amida en las etapas de procedimiento (III) + (IV) → (I), (III-A) + (IV-A) → (I-A) y (III-B) + (IV) → (I-B) son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidias tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (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 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P), 1-cloro-*N,N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, éster de dietilo de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(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-tetrametil-uronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y como bases carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletil-amina. Preferentemente se usa TBTU junto con *N*-metilmorfolina, HATU junto con *N,N*-diisopropiletilamina o 1-cloro-*N,N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina.

Las condensaciones (III) + (IV) → (I), (III-A) + (IV-A) → (I-A) y (III-B) + (IV) → (I-B) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +60 °C. La reacción se puede producir a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Como alternativa se puede convertir el ácido carboxílico de fórmula (III) también, en primer lugar, en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico y hacerse reaccionar en el mismo entonces directamente o en una reacción independiente con una amina de fórmula (IV) hasta dar los compuestos de acuerdo de la invención. La formación de cloruros de ácido carboxílico a partir de ácidos carboxílicos se realiza según los procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo o cloruro de oxalilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, 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 fórmula (II) se realiza según procedimientos habituales al tratarse los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en el último caso las sales producidas en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres de *terc*-butilo se realiza la escisión de éster preferentemente con ácidos. En el caso de los ésteres de bencilo, la escisión de éster se realiza preferentemente de manera hidrogenolítica con paladio sobre carbón activado o níquel Raney.

Como disolventes inertes son adecuados para esta reacción agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A esto pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol o éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de glicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo, es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se emplean preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol.

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

Como ácidos son adecuados para la escisión de éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de *terc*-butilo y ácido clorhídrico en el caso del éster de metilo.

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

Las reacciones mencionadas se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, de 0,5

a 5 bar). En general se trabaja en cada caso a presión normal.

5 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I), por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como acetona, metiletilcetona, éster de etilo de ácido acético, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Asimismo, es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

10 Como base para etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, dado el caso con adición de un yoduro de metal alcalino tal como, por ejemplo, yoduro de sodio o yoduro de potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio, amidas  
15 tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)-amida de litio o potasio o diisopropilamina de litio o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiridina, *N,N'*-diisopropiletilamina, piridina, 1-5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 4-(*N,N*-dimetilamino)-piridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa carbonato de potasio, carbonato de cesio o metanolato de sodio.

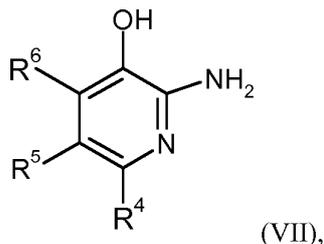
20 La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +120 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión a normal, aumentada o reducida (por ejemplo, del 0,5 a 5 bar).

25 Los grupos funcionales dado el caso presentes, tales como, en particular, grupos amino, hidroxilo y carboxilo, en el caso de las etapas de procedimiento que se han descrito anteriormente, en caso de que sea apropiado o necesario pueden estar presentes también en una forma temporalmente protegida. La incorporación y la retirada de tales grupos protectores en este caso se realiza según procedimientos habituales (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984). En el caso de la presencia de varios grupos protegidos se puede efectuar su nueva liberación dado el caso simultáneamente en una reacción de un solo paso o también en  
30 etapas independientes de reacción.

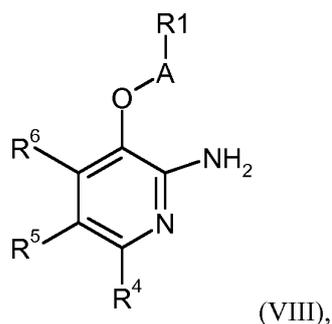
Como grupo protector de amino se usa preferentemente *terc*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z). Como grupo protector para una función hidroxilo o carboxilo se emplea preferentemente *terc*-butilo o bencilo. La escisión de estos grupos protectores se lleva a cabo según procedimientos habituales, preferentemente mediante reacción con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como dioxano, éter de dietilo, diclorometano o ácido acético; dado el caso la escisión se puede realizar también sin un disolvente inerte adicional. En el caso de bencilo y benciloxicarbonilo como grupo protector los mismos se pueden retirar también mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio. La escisión de los grupos protectores mencionados se puede efectuar dado el caso simultáneamente en una reacción de un solo paso o en  
35 etapas independientes de reacción.

40 La escisión del grupo bencilo en la etapa de reacción (I-A) → (V-A) y (I-B) → (V-B) en este caso se realiza según procedimientos habituales conocidos por la química de los grupos protectores, preferentemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, etanol o éster de etilo de ácido acético [véase también, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999].

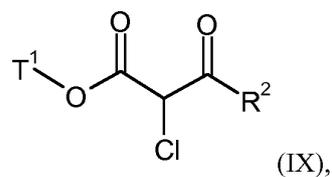
45 Los compuestos de fórmula (II) se conocen por la bibliografía o se pueden preparar al hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



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



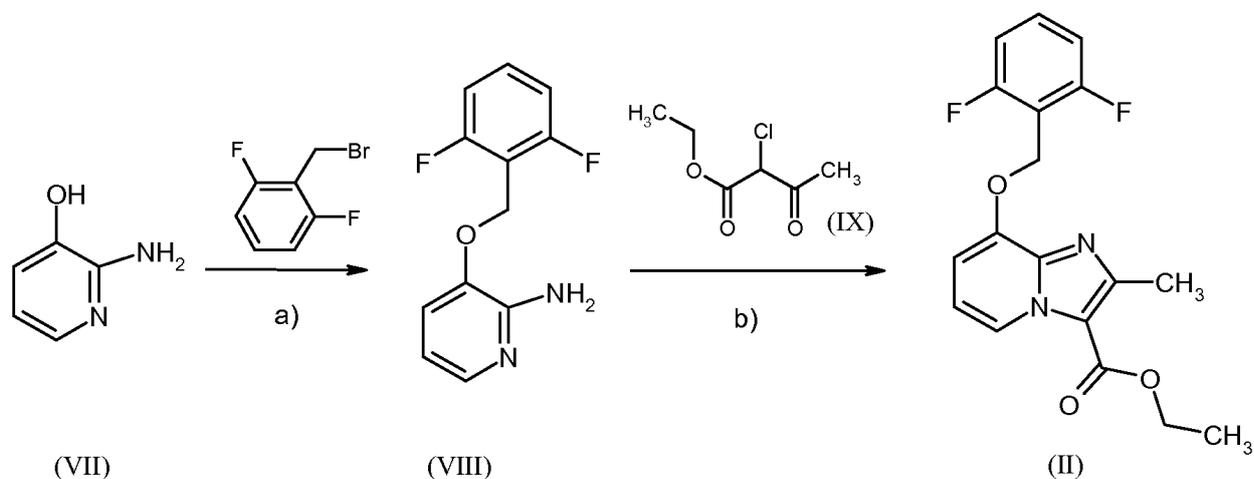
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y al hacer reaccionar el mismo a continuación en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (IX)



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

El procedimiento descrito se aclara de forma ilustrativa mediante el siguiente esquema (Esquema 3):

Esquema 3:

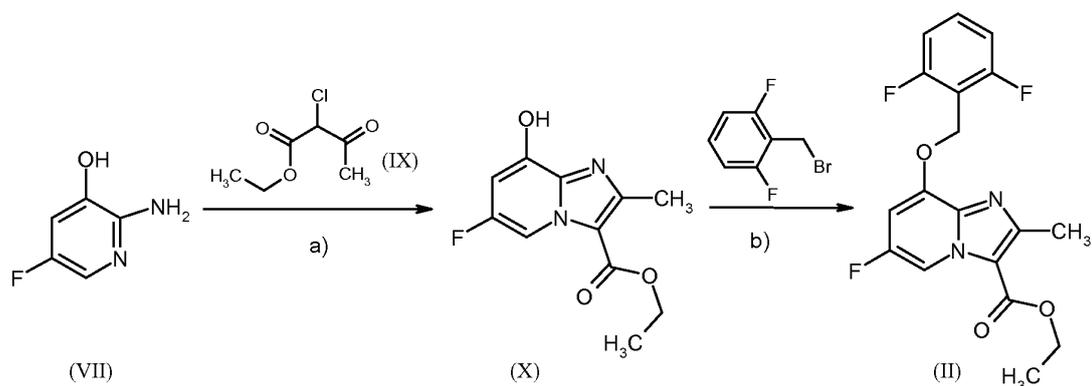


10

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

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

15 Esquema 4:



[a): EtOH, tamiz molecular, 80 °C; b): Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50 °C].

Son disolventes inertes para el cierre de anillos hasta dar el armazón de base de imidazo[1,2-a]piridina (VIII) + (IX) → (II) o (VII) + (IX) → (X) los disolventes orgánicos habituales. A esto pertenecen preferentemente alcoholes tales como metano, etanol, *n*-propanol, isopropanol *n*-butanol, *n*-pentanol o *tert*-butanol o éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de glicol u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido. Asimismo, es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa etanol.

5

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

10

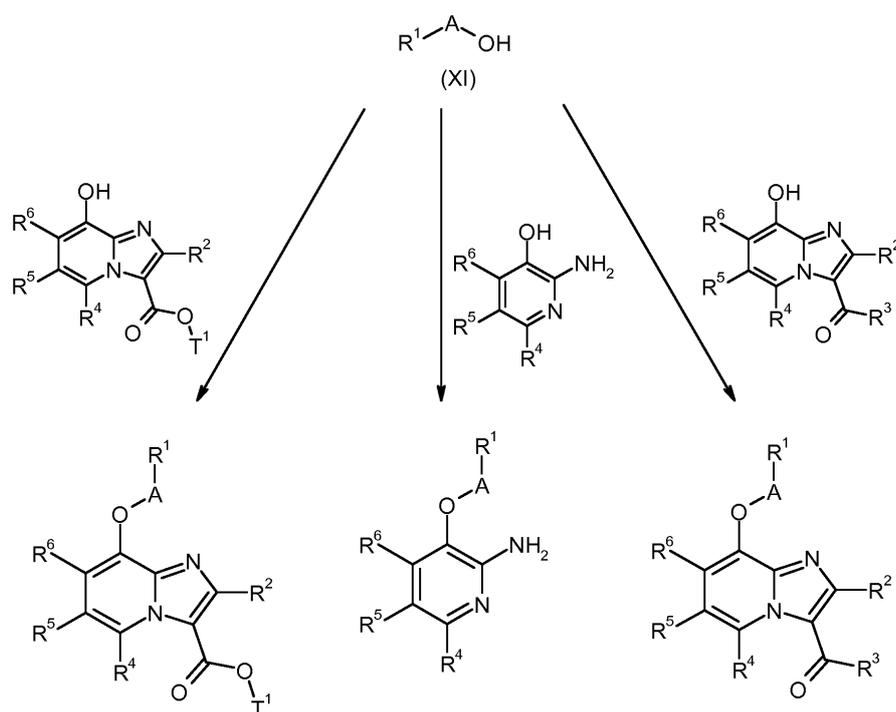
El cierre de anillo (VIII) + (IX) → (II) o (VII) + (IX) → (X) se realiza opcionalmente en presencia de aditivos de reacción con atracción de agua, por ejemplo, presencia de tamiz molecular (tamaño de poro 4 Å) o mediante separadores de agua. La reacción (VIII) + (IX) → (II) o (VII) + (IX) → (X) mediante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

15

Como alternativa a las incorporaciones mostradas en los esquemas 1 a 4 de R<sup>1</sup> mediante reacción de compuestos (V), (VII) o (X) con compuestos de fórmula (VI) es posible, asimismo, tal como se muestran en el esquema 5, hacer reaccionar estos compuestos intermedios con alcoholes de fórmula (XI) en condiciones de la reacción de Mitsunobu.

20

Esquema 5:



Se encuentran condiciones de reacción típicas de tales condensaciones de Mitsunobu de fenoles con alcoholes en la bibliografía técnica, 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 entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado.

Otros compuestos de acuerdo con la invención dado el caso también se pueden preparar mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular, los indicadores en R<sup>3</sup> partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los anteriores procedimientos. Estas conversiones se llevan a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas con metal de transición, eliminaciones, alquilación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, así como incorporación y retirada de grupos protectores temporales.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención, por tanto, se pueden emplear en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión arterial (hipertonía), hipertonía resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y de los ventrículos, así como bloqueos aurículo-ventriculares tales como, por ejemplo, bloqueos aurículo-ventriculares de grado I-III (bloque AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de Torsade de points, extrasístoles de la aurícula y de la ventrícula, extrasístoles nodales, síndrome de seno enfermo, síncope, taquicardia de reentrada de nodo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, de síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía de boxeador (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad tromboembólicas e isquemia tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preclamsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, alteraciones de la perfusión periférica, lesiones por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilidad músculo cardíaco, disfunción endotelial, para evitar reestenosis tal como después terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y cirugías de derivación, así como lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), niveles aumentados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad, así como concentraciones aumentadas de inhibidor de activador de plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca al igual que también formas de la enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca ventricular derecha, insuficiencia cardíaca ventricular izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca en caso de defectos valvulares, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos valvulares combinados, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía por intoxicación con alcohol, enfermedades por acumulación cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica, así como insuficiencia cardíaca sistólica y fases agudas del empeoramiento de una insuficiencia cardíaca crónica existente (empeoramiento de insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para el tratamiento y/o la profilaxis de arterioesclerosis, trastornos del metabolismo lipídico, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitoesterolemia, xantomatosis,

enfermedad de Tangier, adiposidad (Adipositas), obesidad (Obesitas) y de hiperlipidemias combinadas, así como de síndrome metabólico.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), trastorno de vaciamiento de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS, inclusive síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital inclusive vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) e (IC), incontinencia (UI) tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, por urgencia, por esfuerzo o por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores de cadera, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

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

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

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por trastornos del sistema NO/GMPc. En particular, son adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria después de trastornos cognitivos tales como aparecen, en particular, en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "alteración cognitiva leve", trastornos asociados a la edad del aprendizaje y de la memoria, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, ictus, demencia que aparece después de ictus ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico postraumático, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal inclusive el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Son adecuados también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales debidas al sistema nervioso central y alteraciones del sueño, así como para la regulación de trastornos patológicos de la ingestión de alimentos, frutivos y sustancias adictivas.

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear asimismo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad autoinmunitarias.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir la formación posquirúrgica de cicatrices, por ejemplo, después de cirugías de glaucoma.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear asimismo de forma cosmética en el caso de piel que envejece y cronifica.

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

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

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la 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 arteriosclerosis.

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

nitritos orgánicos y donadores de NO, tales como, por ejemplo, nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;

compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) tales como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular, inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;

agentes de efecto antitrombótico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de los trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de alfa-receptores, bloqueadores de beta-receptores, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, así como de los diuréticos; y/o

principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, absorbedores de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la

reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

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

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

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

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

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

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

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

Por agentes que reducen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de alfa receptores, bloqueadores de beta receptores, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, así como de los diuréticos.

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético de asa, tal como por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con

diuréticos de ahorro de potasio, tales como, por ejemplo, amilorida y triamtere, con antagonistas de la aldosterona, tales como, por ejemplo, espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona, así como diuréticos de tiazida, tales como, por ejemplo, hidroclorotiazida, clorotalidona, xipamida e indapamida.

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

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

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

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

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

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

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o parmaquesida.

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

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

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

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

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

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

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

5 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que liberan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos gastro-resistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal, película/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

15 Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores, gotas, soluciones o sprays nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que se han de administrar por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches) leche, pastas, espumas para espolvoreo, implantes o estents.

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

25 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden traspasar a las formas de administración que se han indicado. Esto puede tener lugar de forma en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o del olor.

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

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

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

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

#### 45 **A. Ejemplos**

##### **Abreviaturas y acrónimos:**

ac.	solución acuosa
cal.	calculado
a.	señal ensanchada (patrón de acoplamiento de RNM)
$\delta$	desplazamiento en el espectro de RNM (indicación en ppm)
d	doblete (patrón de acoplamiento de RNM)
IQD	ionización química directa (en EM)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)

<i>ent</i>	puro en cuanto a enantiómeros
equiv.	equivalente(s)
IE	ionización de electronebulización (en EM)
Et	etilo
hall.	hallado
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
HREM	espectrometría de masas de alta resolución
conc.	concentrado
l, L	litro
EM/CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LiHMD S	hexametildisilazida de litio
m	multiplete
Me	metilo
Min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RNM	espectrometría de resonancia nuclear
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
Ph	fenilo
c	cuadruplete (patrón de acoplamiento de RNM)
quint.	quintuplete (patrón de acoplamiento de RNM)
<i>rac</i>	racémico
TA	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (patrón de acoplamiento de RNM)
t	triplete (patrón de acoplamiento de RNM)
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPHOS	diciclohexil-(2'.4'.6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

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

5

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

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

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente 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.

10

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

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; caudal: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

15

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

Tipo de aparato EM: Waters Micromass Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: Serie Agilent 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A  $\rightarrow$  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 % de A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

20

Procedimiento 4 (EM-CL):

Instrumento de EM: Waters SQD; Instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente 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 5 (EM-CL):

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

Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

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

Procedimiento 7 (HPLC preparativa):

Columna: Phenomenex Gemini C18; 110A, AXIA, 5 µm, 21,2 X 50 mm 5 micrómetros; gradiente: A = agua + 0,1 % de amoniaco concentrado, B = acetonitrilo, 0 min = 10 % B, 2 min = 10 % B, 6 min = 90 % B, 7 min = 90 % B, 7,1 min = 10 % B, 8 min = 10 % B, caudal 25 ml/min, detección UV 220 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa):

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

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

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

Procedimiento 10 (HPLC preparativa):

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

Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

Instrumento de EM: Waters, instrumento de HPLC: Waters (columna Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 µm, eluyente A: agua + 0,05 % de trietilamina, eluyente 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:

Instrumento de EM: Waters, Instrumento de HPLC: Waters (columna Phenomenex Luna 5 µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente 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 12 (EM-CL):

Instrumento de EM: Waters SQD; Instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente 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 13 (IQD-EM):

Aparato: DSQ II; Thermo Fisher-Scientific; IQD con NH<sub>3</sub>, caudal: 1,1 ml/min; temperatura de fuente: 200 °C; energía

## ES 2 640 616 T3

de ionización 70 eV; calefactor de IQD calentar hasta 800 °C; intervalo de masa 80-900.

### Procedimiento 14 (EM-CG):

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

### 5 Procedimiento 15 (EM):

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

### Procedimiento 16 (EM-CG):

10 Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  300 °C (mantener durante 3,33 min).

### Procedimiento 17 (EM-CL):

15 Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  30 x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente 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 18 (EM-CL)

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

### Procedimiento 19 (EM):

Instrumento: Waters ZQ 2000; ionización por electronebulización; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; 25 % de A, 75 % B; caudal: 0,25 ml/min.

25 En caso de purificaciones de compuestos de acuerdo con la invención mediante HPLC preparativa según los procedimientos que se han descrito anteriormente, en los que los eluyentes contienen sustancias añadidas tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir en forma de sal, por ejemplo, como trifluoroacetato, formiato o sal de amonio, siempre que los compuestos de acuerdo la invención contengan una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Una sal de este tipo se puede convertir mediante distintos procedimientos conocidos por el experto en la correspondiente base o  
30 ácido libre.

Las sales pueden estar presentes en cantidad sub- o súper estequiométrica, en particular, en caso de presencia de una amina o un ácido carboxílico. Adicionalmente con las imidazopiridinas presentes en condiciones ácidas pueden estar presentes siempre sales también de forma sub-estequiométrica, sin que las mismas se puedan detectar mediante RNM  $^1\text{H}$  y sin indicación particular de identificación de las mismas en los respectivos nombres IUPAC y fórmulas estructurales.  
35

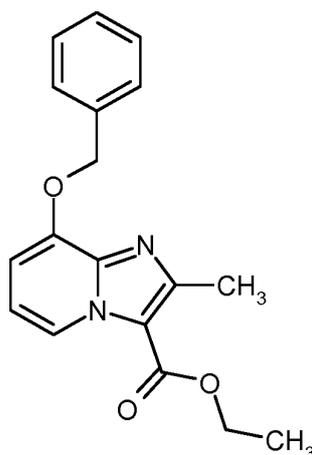
Todas las indicaciones en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  indican los desplazamientos químicos  $\delta$  en ppm.

Las multiplicidades indicadas en los siguientes párrafos de señales de protones en espectros de RMN de  $^1\text{H}$  reproducen la forma de señal observada en cada caso y no tienen en cuenta fenómenos de señal de orden superior.

### Compuestos de partida e intermedios:

#### 40 **Ejemplo 1A**

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



25 g (124,8 mmol) de 2-amino-3-benciloxipiridina se disolvieron en 781 ml de etanol, se mezclaron con 102,7 g (624,2 mmol) de 2-cloroacetoacetato de etilo y dos cucharadas de tamiz molecular 4 Å, y después la mezcla de reacción se calentó durante 2 días a reflujo (temperatura de baño 100 °C). La preparación se concentró y se destiló en el rotavapor con enfriamiento con hielo y se secó en exceso de 2-cloroacetoacetato de etilo. El residuo se purificó a través de una cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano: éster de etilo de ácido acético – gradiente 9:1, 4:1). Se obtuvieron 20,81 g del compuesto de título (54 % del valor teórico, pureza del 99 %).

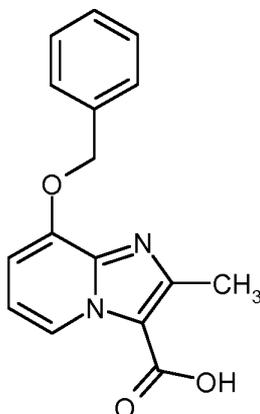
EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,12$  min

EM (IEpos):  $m/z = 311$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM 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 2A

Ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



15 Una solución de 15,7 g (50,59 mmol) de 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en 253 ml de dioxano se mezcló con 253 de solución de hidróxido sódico 2 N y se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Después, la preparación se mezcló con 101 ml de ácido clorhídrico 6 N. El sólido producido se filtró, se volvió a lavar con agua y con éter de metil-*terc*-butilo y después se secó durante una noche en la estufa de secado al vacío a 40 °C. Así se obtuvieron 15,49 g (108 % del valor teórico) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico en forma de sólido incoloro. El rendimiento se encuentra por encima del 100 % a causa de agua de cristalina (RNM de <sup>1</sup>H).

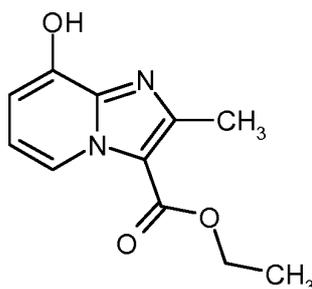
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,66$  min

EM (IEpos):  $m/z = 283,0$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RNM 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 3A

8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



31,45 g (101,3 mmol) de 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo se disolvieron en 2 l de éster de etilo de ácido acético, se mezclaron con 3,15 g de Pd/carbón al 10 % y se agitaron durante 5 h a TA y presión normal con hidrógeno. La preparación se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente bien con éster de etilo de ácido acético/metanol y el filtrado se concentró a sequedad. Se obtuvieron 21,94 g del compuesto del título (98 % del valor teórico, pureza del 99 %).

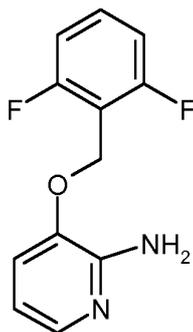
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,61$  min

EM (IEpos):  $m/z = 221$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,36 (c, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,60 (s a, 1H).

#### Ejemplo 4A

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

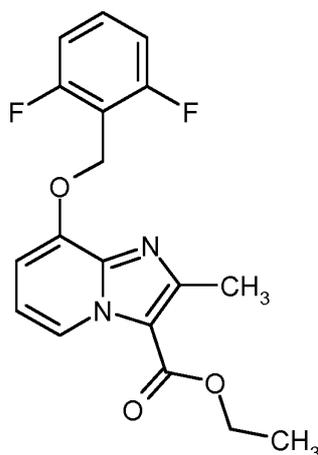


51 g de metanolato de sodio (953 mmol, 1,05 equivalentes) se dispusieron en 1000 ml de metanol a TA, se mezclaron con 100 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (908 mmol, 1 equivalente) y se agitaron durante 15 min a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en 2500 ml de DMSO y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

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,10$  (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).

#### Ejemplo 5A

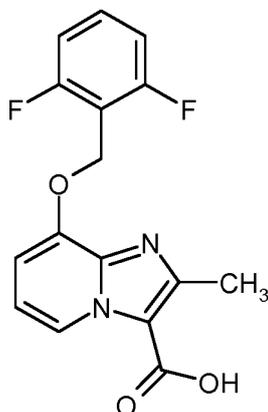
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 170 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 719 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 3800 ml de etanol y se mezclaron con 151 g de tamiz molecular 3 Å, así como 623 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (3,6 mol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 24 h a reflujo, a continuación, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. Después de un reposo prolongado (48 h) a TA se produjo un sólido. Este se filtró, se agitó tres veces con un poco de isopropanol y en cada caso se filtró y finalmente se lavó con éter de dietilo. Se obtuvieron 60,8 g (23,4 % del valor teórico) del compuesto del título. La lejía madre combinada de las etapas de filtración se cromatografió en gel de sílice con ciclohexano/éter de dietilo como eluyente y proporcionó otros 46,5 g (18,2 % del valor teórico; rendimiento total: 41,6 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,01$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H); 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO); 4,36 (c, 2 H); 5,33 (s, 2 H); 7,11 (t, 1 H); 7,18 - 7,27 (m, 3 H); 7,59 (quint, 1 H); 8,88 (d, 1 H).

#### Ejemplo 6A

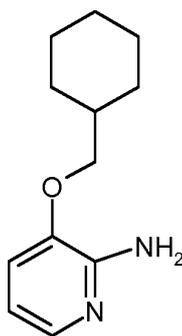
- 15 Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 107 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 5A; 300 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 2,8 l de THF/metanol (1:1), se mezclaron con 1,5 l de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1,5 mol, 5 equivalentes) y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y la solución acuosa resultante se ajustó en baño de hielo con ácido clorhídrico 1 N a pH 3-4. El sólido resultante se filtró, se lavó posteriormente con agua e isopropanol y se secó al vacío. Se obtuvieron 92 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 25 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,62$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 319,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,55$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO); 5,32 (s, 2 H); 7,01 (t, 1 H); 7,09 (d, 1H); 7,23 (t, 2 H); 7,59 (quint, 1 H); 9,01 (d, 1 H).

#### Ejemplo 7A

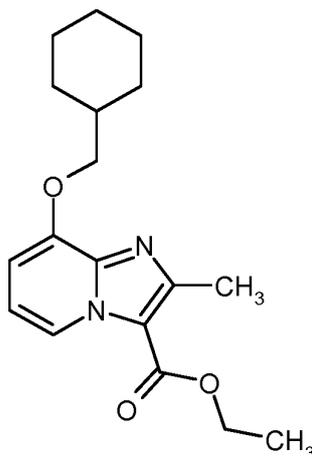
3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina



- 96 g de hidróxido de sodio (45 %; 1081 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 1170 ml de metanol a TA, se mezclaron con 119 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (1080 mmol, 1 equivalente) y se agitaron durante 10 min a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en 2900 ml de DMSO y se mezcló con 101 g de bromuro de ciclohexilmetilo (1135 mmol, 1,05 equivalentes). Después de 16 h a TA, la mezcla de reacción se agitó en 6 l de agua y la solución acuosa se extrajo dos veces con en cada caso 2 l de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con en cada caso 1 l de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con 500 ml de pentano, se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 130 g (58,3 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 5
- 10 EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,41$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 207,1$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 8A

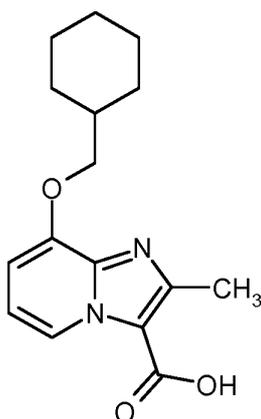
8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 15 130 g de 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina (Ejemplo 7A; 630 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 3950 ml de etanol y se mezclaron con 436 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (3,2 mol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 24 h a reflujo y a continuación se concentró al vacío. El producto bruto obtenido de este modo se cromatografió en el gel de sílice con ciclohexano/éter de dietilo como eluyente y proporcionó 66,2 g (33,2 % del valor teórico) del compuesto de título.
- 20 EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,17$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 317,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM 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).

#### Ejemplo 9A

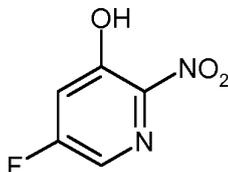
- 25 Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 50 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 8A; 158 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 600 ml de dioxano, se mezclaron con 790 ml de solución de hidróxido sódico 2 N (1,58 mol, 10 equivalentes) y se agitaron a TA durante 16 h. La preparación se mezcló con 316 ml de ácido clorhídrico 6 N y se concentró a aproximadamente 1/5 del volumen total. El sólido resultante se filtró, se lavó posteriormente con agua y éter de *terc*-butilmetilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 35 g (74 % del valor teórico) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,81$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 289,0$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM 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 10A

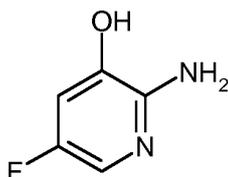
5-fluoro-2-nitropiridin-3-ol



- 5 g de 5-fluoropiridin-3-ol (44 mmol, 1 equivalente) se disolvieron con enfriamiento con hielo en 43 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezclaron a 0 °C en el intervalo de 5 min con 2,8 ml de ácido nítrico concentrado. La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La preparación se puso sobre 100 g de hielo y se agitó posteriormente durante 30 min. El sólido producido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 5,6 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título y se emplearon sin purificación adicional en la reacción posterior.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,45$  min  
 EM (IEneg):  $m/z = 156,9$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RNM 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).

### Ejemplo 11A

2-amino-5-fluoropiridin-3-ol

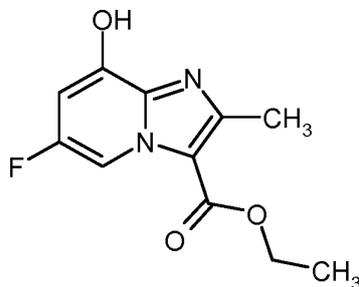


- 5,6 g de 5-fluoro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 10A; 36 mmol) se disolvieron en 2 l de etanol, se mezclaron con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón activado (al 10 %) y se hidrogenaron durante 16 h a presión normal de hidrógeno. La preparación se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró (lote de producto 1). El residuo se continuó enjuagando con metanol hasta que el filtrado ya no presentaba una coloración amarillenta. El filtrado se concentró y dio un segundo lote de producto. En total se obtuvieron 4,26 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,17$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 128,9$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5,4 (s a, 2 H); 6,8 (dd, 1 H); 7,4 (d, 1 H).

### Ejemplo 12A

6-fluoro-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



5 3.2 g de 2-amino-5-fluoropiridin-3-ol (Ejemplo 11A; 25 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 155 ml de etanol, se mezclaron con 1,5 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y 20,6 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (125 mmol, 5 equivalentes) y se calentaron durante una noche a reflujo. La solución de reacción se concentró y cromatografió (Biotage Isolera Four; SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético; después gradiente de diclorometano-metanol). El producto en bruto se disolvió inicialmente en un poco metanol y se mezcló con éter de *terc*-butilmetilo. El sólido obtenido se filtró y se enjuagó posteriormente con éter de *terc*-butilmetilo. Se obtuvieron 570 mg (10 % del valor teórico) del compuesto del título.

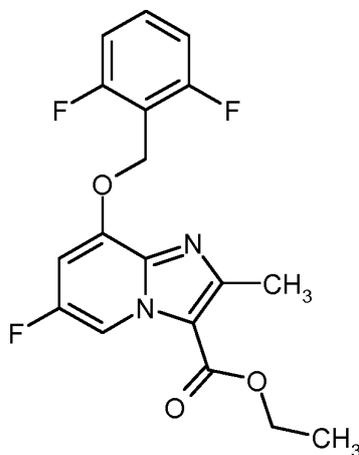
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,77 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 239,2 (M+H) $^+$

10 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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 (a., 1 H).

### Ejemplo 13A

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



20 560 mg de 6-fluoro-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12A; 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 dispusieron en 34 ml de DMF seca y se calentaron durante 15 min a 50 °C. La preparación se mezcló con agua y se agitó posteriormente durante 30 min. El sólido se filtró y se lavó posteriormente con agua. Se obtuvieron 560 mg del compuesto del título (65 % del valor teórico).

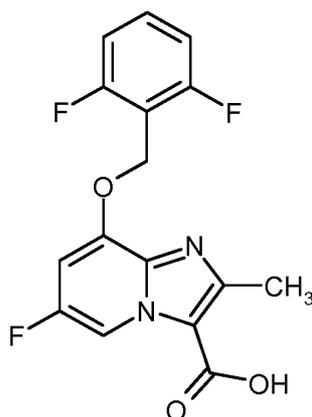
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 1,18 min

25 EM (IEpos):  $m/z$  = 365,1 (M+H) $^+$

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,37 (t, 3 H); 2,55 (s, 3 H; superpuesto por 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 (quint., 1 H); 8,90 (dd, 1 H).

### Ejemplo 14A

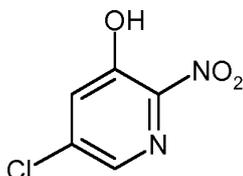
Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 550 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 13A; 1,5 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 64 ml de THF y 12 ml de metanol, se mezclaron con 7,5 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante una noche a TA. Después se mezcló con 8 ml de ácido clorhídrico 1 N y se concentró. El sólido producido se filtró y se lavó posteriormente con agua. Se obtuvieron 429 mg del compuesto del título (80 % del valor teórico).
- EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,90$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 337,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO); 5,84 (s, 2 H); 7,23 (t, 2 H); 7,40 (dd, 1 H); 7,51 (quint., 1 H); 8,92 (dd, 1 H); 13,28 (s a, 1 H).

### Ejemplo 15A

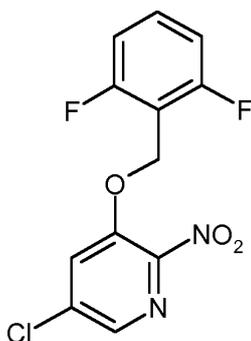
5-cloro-2-nitropiridin-3-ol



- 30 g de 5cloropiridin-3-ol (232 mmol, 1 equivalente) se disolvieron con enfriamiento con hielo en 228 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezclaron a 0 °C lentamente con 24 ml de ácido nítrico concentrado. La solución se calentó a TA y se continuó agitando durante una noche. La preparación se agitó en una mezcla de hierro/agua y se continuó agitando durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó posteriormente con agua fría y se secó al aire. Se obtuvieron 33 g (82 % del valor teórico) del compuesto del título y se emplearon sin purificación adicional en la reacción posterior.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,60$  min  
 EM (IEneg):  $m/z = 172,9/174,9$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RNM 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).

### Ejemplo 16A

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



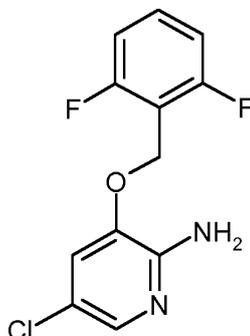
- 33 g de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 15A; 189 mmol, 1 equivalente) y 61,6 g de carbonato de cesio (189 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 528 ml de DMF, se mezclaron con 40,4 g de bromuro de 2,6-difluorobencilo (189 mmol, 1 equivalente) y se agitaron a TA durante una noche. La mezcla de reacción se agitó en agua/ácido

clorhídrico 1 N, el sólido se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 54,9 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5,46 (s, 2 H); 7,22 (t, 2 H); 7,58 (quint., 1 H); 8,28 (d, 1 H); 8,47 (d, 1 H).

### Ejemplo 17A

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



- 10 59,7 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-nitropiridina (Ejemplo 16A; 199 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 600 ml de etanol, se mezclaron con 34,4 g de polvo de hierro (616 mmol, 3,1 equivalentes) y se calentaron a reflujo. Se añadieron lentamente gota a gota 152 ml de ácido clorhídrico concentrado y después se llevaron a ebullición a reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó en una mezcla de hierro-agua. La mezcla resultante se ajustó con acetato de sodio a pH 5, el sólido se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al aire y a continuación al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 52,7 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

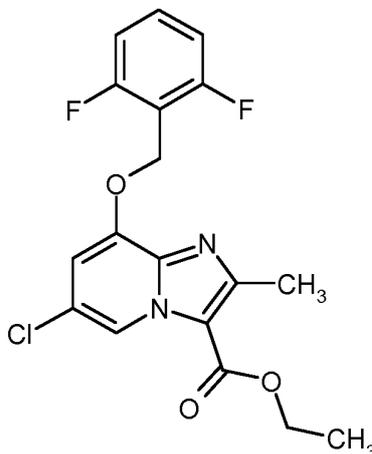
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,93 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 271,1/273,1 (M+H) $^+$

- 15 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5,14 (s, 2 H); 5,82 (s a, 2 H); 7,20 (t, 2 H); 7,35 (d, 1 H); 7,55 (quint., 1 H); 7,56 (d, 1 H).

### Ejemplo 18A

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



- 20 40 g de 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 17A; 147,8 mmol; 1 equivalente) se dispusieron en 800 ml de etanol, se mezclaron con 30 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y 128 g de 2-cloroacetoacetato de etilo (739 mmol, 5 equivalentes) y se calentaron durante una noche a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético y se filtró. La fase de éster de etilo de ácido acético se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 44 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

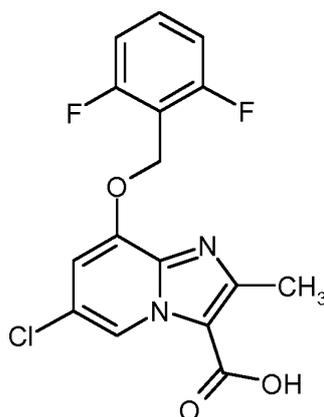
25 EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 1,27 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 381,2/383,2 (M+H) $^+$

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,36 (t, 3 H); 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO); 4,37 (c, 2 H); 5,36 (s, 2 H); 7,26 (t, 2 H); 7,38 (d, 1 H); 7,62 (quint., 1 H); 8,92 (d, 1 H).

### Ejemplo 19A

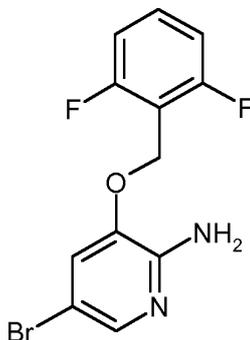
- 30 Ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 44 g de 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 18A; 115,5 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 550 ml de THF y 700 ml de metanol, se mezclaron con 13,8 g de hidróxido de litio (disuelto en 150 ml de agua; 577 mmol, 5 equivalentes) y se agitaron durante una noche a TA. Después se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se concentró. El sólido producido se filtró y se lavó posteriormente con agua. Se obtuvieron 34 g del compuesto del título (84 % del valor teórico).
- 5 EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,03$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 353,0/355,0$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO); 5,36 (s, 2 H); 7,26 (t, 2 H); 7,34 (d, 1 H); 7,61 (quint., 1 H); 8,99 (d, 1 H); 13,36 (s a, 1 H).
- 10

### Ejemplo 20A

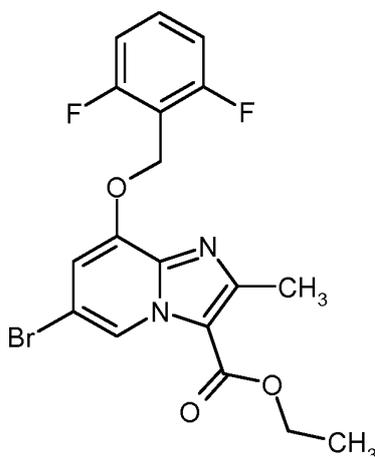
5-bromo-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina



- 15 32,6 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 138 mmol, 1 equivalente) se suspendieron en 552 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se enfriaron a 0 °C. 8,5 ml de bromo (165 mmol, 1,2 equivalentes) se disolvieron en 85 ml de ácido acético y después se añadieron gota a gota en el intervalo de 90 min a la solución de reacción enfriada con hielo. Después de realizar la adición se agitó posteriormente durante 90 min a 0 °C, a continuación, se diluyó con 600 ml de éster de etilo de ácido acético y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se extrajo posteriormente con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano y se cromatografió en gel de sílice (gradiente de petroléter/éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 24 g (55 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,96$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 315,1/317,1$  (M+H)<sup>+</sup> RNM 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 (quint., 1 H); 7,62 (d, 1 H).
- 25

### Ejemplo 21A

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



24 g de 5-bromo-3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 20A; 76,2 mmol; 1 equivalente) se dispusieron en 400 ml de etanol, se mezclaron con 16 g de tamiz molecular 3 Å en polvo y 52,7 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo (380,8, 5 equivalentes) y se calentaron durante una noche a reflujo. Se añadieron otros 8 g de tamiz molecular y se calentó durante otras 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en diclorometano y se

5 cromatografió en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1 como eluyente). Las fracciones que contenían productos se concentraron, el residuo se agitó en 100 ml de éter de dietilo durante 30 min, se filtró, se lavó con un poco de éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 15 g (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

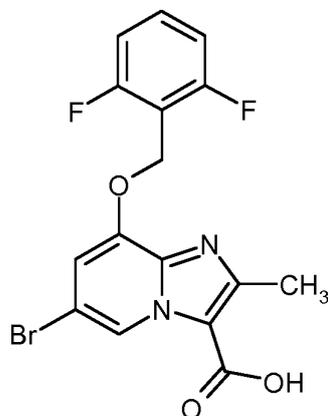
EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,43$  min

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

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

### Ejemplo 22A

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



15 1,5 g de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21A; 3,5 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 72 ml de THF/metanol 5:1, se mezclaron con 17,6 ml de solución acuosa de hidróxidos de litio 1 N (17,6 mmol, 5 equivalentes), se calentaron a 40 °C y se agitaron durante 6 h a esta temperatura. La preparación se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 6 N y se concentró. El sólido producido se

20 mezcló con agua, se agitó, se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,24 g del compuesto del título (88 % del valor teórico).

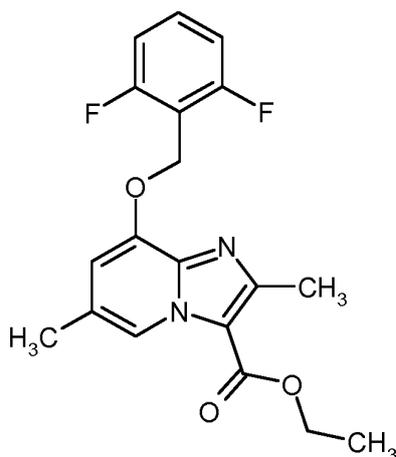
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,93$  min

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

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

### Ejemplo 23A

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 se dispusieron junto con 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 y se agitaron durante 5 h a 60 °C. Después, la solución de reacción se vertió en 6,4 l de solución de cloruro sódico al 10 % y a continuación se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 854 ml de solución de cloruro sódico al 10 %, se secaron, se concentraron, y se secaron durante una noche al alto vacío a TA. Se obtuvieron 28,2 g (92 % del valor teórico; pureza aproximadamente del 90 %) del compuesto del título.

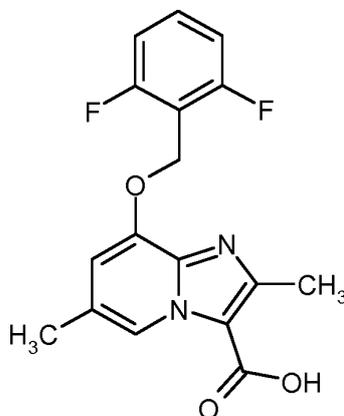
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,05$  min

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

RNM 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 (quint., 1 H); 8,70 (s, 1 H).

#### Ejemplo 24A

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



15

220 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 23A; 0,524 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 7 ml de THF/metanol 1:1, se mezclaron con 2,6 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (2,6 mmol, 5 equivalentes) y se agitaron durante 16 h a TA. La preparación se concentró y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El sólido producido se agitó, se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título (60 % del valor teórico).

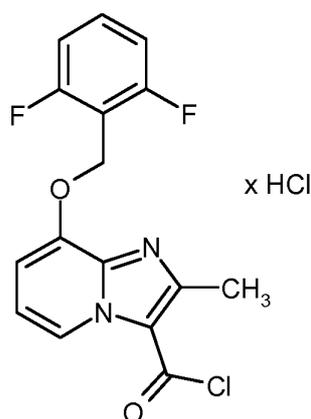
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,68$  min

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

RNM 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 (quint., 1 H); 8,76 (s, 1 H); 13,1 (s a, 1 H).

#### 25 Ejemplo 25A

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

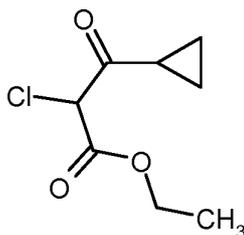


- 5 2,0 g (6,28 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico se dispusieron en THF abs., se mezclaron con 4 gotas de DMF y después se añadieron gota a gota 3,19 g (25,14 mmol) de dicloruro de ácido oxálico. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se añadieron de nuevo 0,80 g (6,29 mmol) de dicloruro de ácido oxálico y la reacción se agitó durante otras 4 h a TA. La mezcla de reacción se concentró, se concentró tres veces con tolueno y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,43 g del compuesto del título (103 % del valor teórico).

IQD-EM (Método 13): EM (IEpos):  $m/z = 437$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 26A

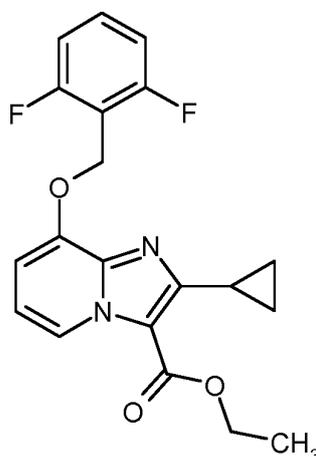
- 10 2-cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo.



- 15 3,1 ml de cloruro de sulfurilo (38,2 mmol, 1,05 equivalentes) se dispusieron en 21 ml de diclorometano y se mezclaron en el baño de agua gota a gota con 5,68 g de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (36,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, a continuación, se lavó con agua, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto (6,8 g) se empleó sin purificación adicional en la reacción posterior.

#### Ejemplo 27A

2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



20

1,69 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 7,13 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 44,4 ml

de etanol se mezclaron con 425 mg de tamiz molecular 3 Å en polvo y 6,8 g de 2-cloro-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (producto bruto del Ejemplo 26A). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 48 h a reflujo, a continuación, se concentró y el residuo se cromatografió (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético como eluyente). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se recogió en metanol, dimetilsulfóxido y agua, el sólido que se formó y se filtró y se secó. Se obtuvieron 410 mg (15,4 % del valor teórico) del compuesto del título.

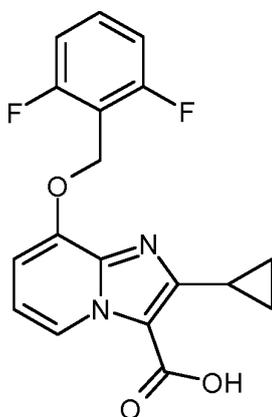
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,22$  min

EM (IEpos):  $m/z = 373,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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 (quint., 1 H); 8,88 (d, 1 H).

### Ejemplo 28A

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 27A, 1,1 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 15 ml de metanol/tetrahidrofurano (1:1) y se mezclaron con 5,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (5,5 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y a continuación se añadieron de nuevo 5,5 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitó durante otra noche más a TA. La preparación se concentró, el residuo se recogió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El producto precipitado se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 293 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

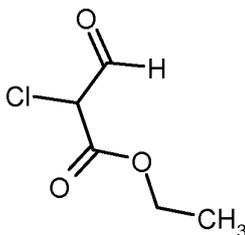
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,83$  min

EM (IEpos):  $m/z = 345,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,95 - 1,02$  (m, 4 H); 2,80 (quint., 1 H); 5,30 (s, 2 H); 7,02 (t, 1 H); 7,15 (d, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,59 (quint., 1 H); 8,92 (s, 1 H); 13,3 (s a, 1 H).

### Ejemplo 29A

2-cloro-3-oxopropanoato de etilo

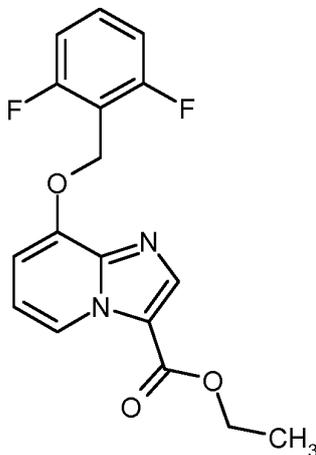


139 ml de una solución de etilato de sodio al 21 % en etanol (371 mmol, 0,91 equivalentes) se dispusieron en 200 ml de éter de dietilo y se mezclaron gota a gota a TA con una solución compuesta de 43,7 ml de éster de etilo de ácido cloroacético (408 mmol, 1 equivalente) y 32,9 ml de éster de etilo de ácido fórmico (408 mmol, 1 equivalente) en 150 ml de éter de dietilo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, el sólido producido se filtró y se lavó con éter de dietilo. El sólido se disolvió en agua y la fase acuosa se ajustó con enfriamiento con baño de hielo con ácido clorhídrico concentrado a pH 4. Se extrajo varias veces con éter de dietilo, 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 bruto obtenido (8,2 g) se liberó de restos de disolventes a alto vacío y se empleó sin purificación adicional en la reacción posterior.

### Ejemplo 30A

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



5

1,93 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina (Ejemplo 4A; 8,2 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 50 ml de etanol y se mezclaron con 8,2 g de 2-cloro-3-oxopropoato de etilo (pureza del 75 %, producto bruto del Ejemplo 29A, 40,8 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó durante una noche a reflujo. La solución de reacción se concentró, el producto bruto obtenido se cromatografió a través de 340 g de gel de sílice (Biotage Isolera) (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético; producto de valor de  $R_f$  ciclohexano: éster de etilo de ácido acético 2:1 = 0,36). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron, y el residuo producido se agitó con éter de diisopropilo. El sólido se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,02 g del compuesto del título (71 % del valor teórico).

10

EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 1,08 min

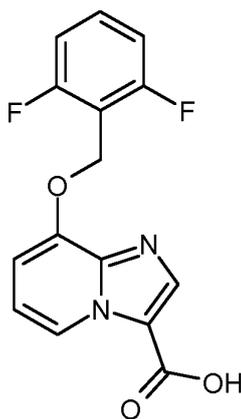
15

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

RNM 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 (quint., 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,90 (d, 1 H)

### Ejemplo 31A

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



20

1 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 30A, 3 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 60 ml de metanol/tetrahidrofurano (5:1), se mezclaron 15 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (15 mmol, 5 equivalentes), se calentaron a 40 °C y se agitaron durante 4 h a esta temperatura. La preparación se enfrió y se ajustó con enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 6 N a pH 4. Los disolventes orgánicos se retiraron en el rotavapor, el producto precipitado se mezcló con agua y se filtró. La torta de filtro se lavó posteriormente con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 797 mg (87 % del valor teórico) del compuesto de título.

25

EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,66 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 305,1 (M+H)<sup>+</sup>

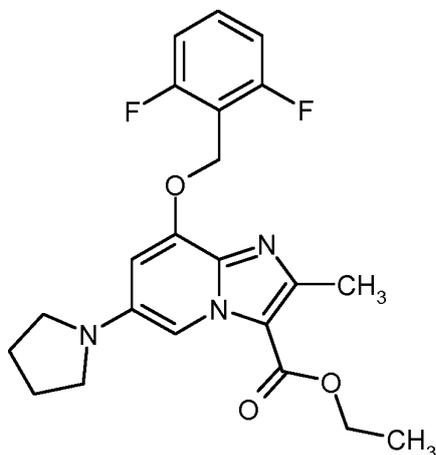
30

RNM 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 (quint., 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,92 (s, 1 H)

H); 13,1 (s a, 1 H).

### Ejemplo 32A

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



5

500 mg de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1,18 mmol, 1 equivalente), 43 mg de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0,047mmol, 4 % en moles), 158 mg de *tert*-butilato de sodio (1,65 mmol, 1,4 equivalente), 67 mg de XPHOS (0,141 mmol, 12 % en moles) y 294  $\mu$ l de pirrolidina (3,5 mmol, 3 equivalentes) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco y se llevaron a reacción de un baño de aceite precalentado a 100 °C. Después de 16 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas, se concentró y se cromatografió (Biotage Isolera Four; gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 100 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

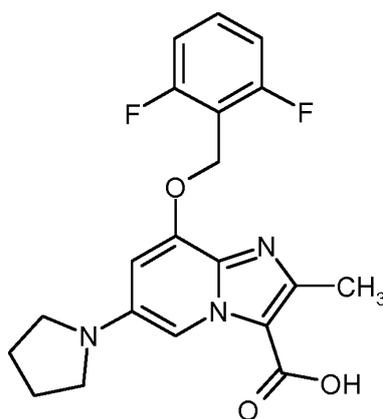
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,08$  min

EM (IEpos):  $m/z = 416,2$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,34$  (t, 3 H); 1,95 - 2,04 (m, 4 H); 2,55 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO); 3,21 - 3,29 (m, 4 H); 4,31 (c, 2 H); 5,38 (s, 2 H); 6,80 (s, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,58 (quint., 1 H); 8,13 (s, 1 H).

### Ejemplo 33A

Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



20 90 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 32A; 0,217 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 6 ml de THF/metanol 5:1, se mezclaron con 1,1 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1,1 mmol, 5 equivalentes), se calentaron a 40 °C y se agitaron durante 20 h a esta temperatura. La preparación se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 4 y se concentró. El sólido producido se mezcló con agua, se agitó, se filtró, se lavó posteriormente con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 25 87 mg del compuesto del título (93 % del valor teórico).

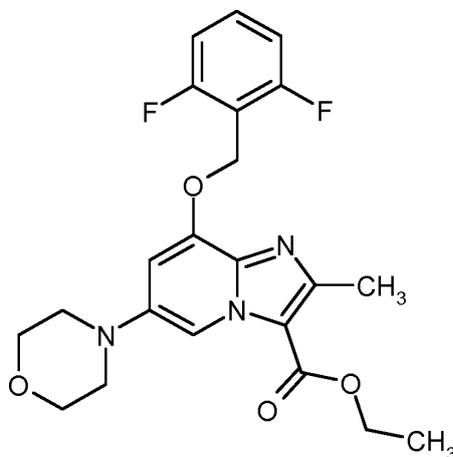
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,83$  min

EM (IEpos):  $m/z = 388,2$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,00 - 2,08$  (m, 4 H); 2,60 (s, 3 H); 3,30 - 3,38 (m, 4 H); 5,52 (s, 2 H); 7,24 (s, 1 H); 7,25 (t, 2 H); 7,60 (quint., 1 H); 8,30 (s, 1 H).

**Ejemplo 34A**

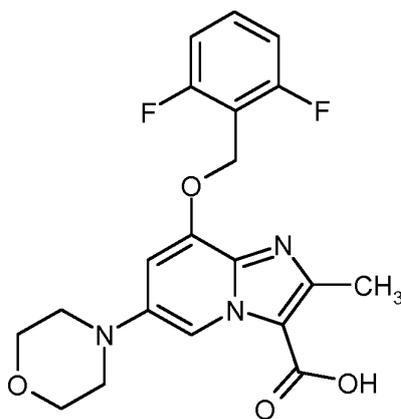
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(morpholin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 5 500 mg de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1,18 mmol, 1 equivalente), 43 mg de tris-(dibencilidenacetone)-dipaladio (0,047 mmol, 4 % en moles), 158 mg de *tert*-butilato de sodio (1,65 mmol, 1,4 equivalentes), 67 mg de XPHOS (0,141 mmol, 12 % en moles) y 307  $\mu$ l de morfolino (3,5 mmol, 3 equivalentes) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco y se hicieron reaccionar en un baño de aceite precalentado a 100 ° C. Después de 16 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través del gel de tierra de diatomeas, se concentró y se cromatografió (Biotage Isolera Four; gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 352 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,05$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 432,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,35$  (t, 3 H); 2,55 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO); 3,08 - 3,13 (m, 4 H); 3,75 - 3,80 (m, 4 H); 4,31 (c, 2 H); 5,30 (s, 2 H); 7,20 (s, 1 H); 7,23 (t, 2 H); 7,59 (quint., 1 H); 8,40 (s, 1 H).

**15 Ejemplo 35A**

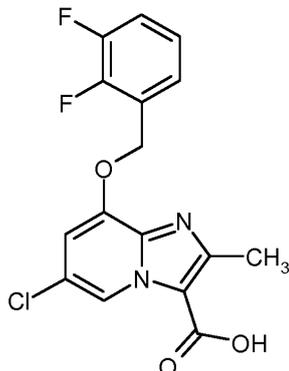
Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(morpholin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 20 400 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 34A; 0,927 mmol, 1 equivalente) se disolvieron 24 ml de THF/metanol 5:1, se mezclaron con 4,6 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (4,6 mmol, 5 equivalentes), se calentaron a 40 °C y se agitaron durante 4 h a esta temperatura. La preparación se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 4 y se concentró. El residuo se mezcló con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 145 mg del compuesto del título (35 % del valor teórico) que se continuó haciendo reaccionar sin purificación adicional.
- 25 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,72$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 404,2$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,55$  (s, 3 H; superpuesto por la señal de DMSO); 3,10 - 3,20 (m, 4 H); 3,75 - 3,82 (m, 4 H); 5,38 (s, 2 H); 7,23 (t, 2 H); 7,25 (s, 1 H); 7,58 (quint., 1 H); 8,48 (s, 1 H).

**Ejemplo 36A**

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



Etapa a): 2-amino-5-cloropiridin-3-ol

- 5 Nitrorreducción de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (Ejemplo 15A) en analogía a la preparación del Ejemplo 11A para dar 2-amino-5-cloropiridin-3-ol; 84 % de rendimiento (contenía 33 % de producto de clorado).  
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,20$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 144,9/146,9$  (M+H)<sup>+</sup>

Etapa b): 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxil]piridin-2-amina

- 10 Reacción de 2-amino-5-cloropiridin-3-ol con 1,1 equivalentes de 2,3-difluorobencilbromuro y 2,2 equivalentes de carbonato de cesio en DMF (durante 15 min a 50 °C), tratamiento acuoso, extracción con éster de etilo de ácido acético y posterior cromatografía de residuo orgánico (gradiente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 8:1 hasta dar el éster de etilo de ácido acético puro) para dar 5-cloro-3-[(2,6-difluorobencil)oxil]piridin-2-amina; 10 % de rendimiento.  
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,94$  min  
15 EM (IEpos):  $m/z = 271,0/273,0$  (M+H)<sup>+</sup>

Etapa c): 6-cloro-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

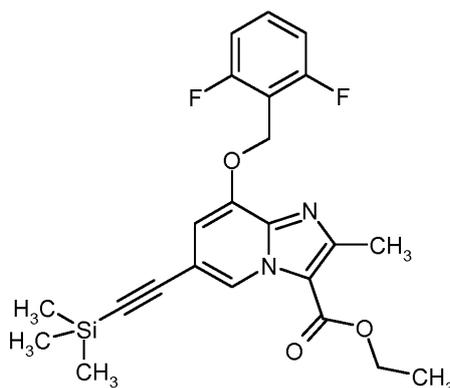
- 20 Ciclación (en analogía a la preparación del Ejemplo 18A) hasta dar 6-cloro-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo; 48 % de rendimiento.  
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,25$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 381,1/383,0$  (M+H)<sup>+</sup>

Etapa d): ácido 6-cloro-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

- 25 Saponificación de éster (en analogía a la preparación del Ejemplo 19A) para dar ácido-6-cloro-8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico; 67 % de rendimiento.  
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,87$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 353,1/355,1$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO); 5,41 (s, 2 H); 7,27 (s, 1 H); 7,25 - 7,31 (m, 1 H); 7,43 - 7,55 (m, 2 H); 8,99 (s, 1 H); 13,39 (s a, 1 H).

**Ejemplo 37A**

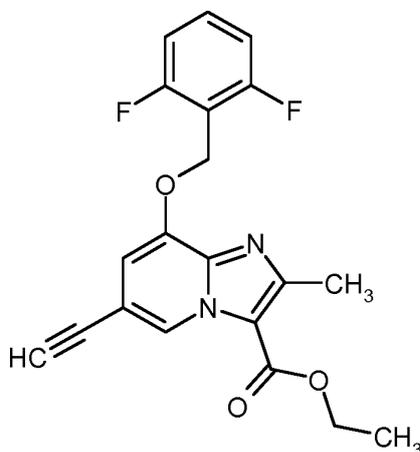
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 1 g de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21A; 2,35 mmol; 1 equivalente) se dispusieron en 52 ml de dioxano/diisopropilamina 1:1 y se mezclaron con 165 mg de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,24 mmol, 0,1 equivalente) y 45 mg de yoduro de cobre(I) (0,24 mmol, 0,1 equivalente). Se añadieron lentamente gota a gota 1,3 ml de trimetilsililacetileno (9,4 mmol, 4 equivalentes) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. A continuación, se concentró, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Nucleodur C18 Gravity 50 x 200 mm, 10 µm, gradiente: A=agua + 0,1 % de solución acuosa concentrada de amoníaco, B = acetonitrilo, 0 min = 30 % de B, 5 min = 30 % de B, 23 min = 100 % de B, 28 min = 100 % de B, 28,2 min = 30 % de B, 34 min = 30 % de B, caudal 110 ml/min, longitud de onda 220 nm). Se obtuvieron 726 mg de sólido (pureza del 89 %, 62 % del valor teórico).
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,48$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 443,3$  (M+H)<sup>+</sup>
- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,3$  (s, 9 H), 1,36 (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 4,37 (c, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,61 (quint., 1 H), 8,93 (s, 1 H).

### Ejemplo 38A

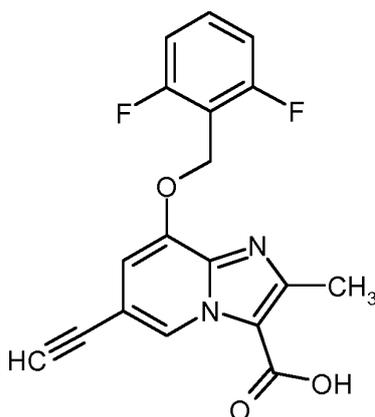
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 720 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 37A; 1,63 mmol; 1 equivalente) se dispusieron en 16 ml de metanol y se mezclaron con 674 mg de carbonato de potasio (4,81 mmol, 3 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la preparación de reacción se concentró, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 587,7 mg de producto bruto (contenía hasta el 35 % el éster de metilo del compuesto del título; rendimiento cuantitativo), que se empleó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,22$  min (éster de metilo: 1,14 min)  
EM (IEpos):  $m/z = 371,2$  (M+H)<sup>+</sup> (éster de etilo: 357,1)
- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 4,38 (c, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,61 (quint., 1 H), 8,93 (s, 1 H).

### Ejemplo 39A

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



580 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 38A; contenía en el 35 % el éster de metilo) se dispusieron en 30 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol y se mezclaron con 7,8 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y a continuación se almacenó durante 16 h a 0 °C. Después se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se concentró. El sólido que se formó se filtró, se agitó con un poco de agua y se filtró de nuevo. Después del secado al vacío se obtuvieron 521 mg de producto deseado (rendimiento cuantitativo).

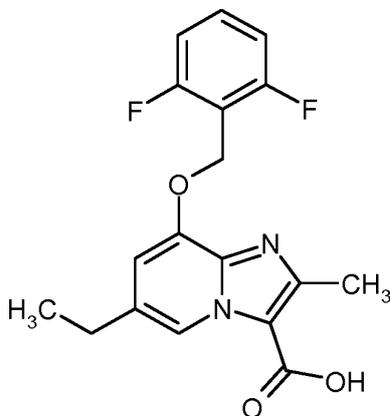
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,87$  min

EM (IEpos):  $m/z = 343,1$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,54$  (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 4,40 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,61 (quint., 1 H), 9,06 (s, 1 H).

#### Ejemplo 40A

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



15 150 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 39A) se dispusieron en 50 ml de etanol y 20 ml de éster de etilo de ácido acético, se mezclaron con una punta de espátula de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron a presión normal durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo obtenido (137 mg de sólido, pureza del 95 %, 86 % del valor teórico) se continuó haciendo reaccionar sin purificación.

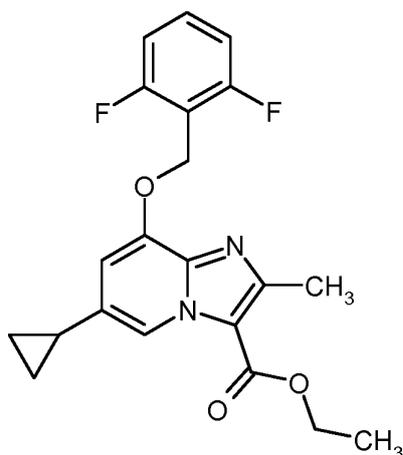
20 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,80$  min

EM (IEpos):  $m/z = 347,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,22$  (t, 3 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 2,69 (c, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,61 (quint., 1 H), 8,80 (s, 1 H).

#### Ejemplo 41A

25 6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 500 mg de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 21A; 1,18 mmol; 1 equivalente), 131 mg de ácido ciclopropano borónico (1,53 mmol, 1,3 equivalentes), 873 mg de fosfato de potasio (4,12 mmol, 3,5 equivalentes), 33 mg de triciclohexilfosfina (0,12 mmol, 0,1 equivalente) y 13 mg de acetato de paladio(II) (0,059 mmol, 5 % en moles) se dispusieron en 10,5 ml de tolueno/agua 20:1 y se agitaron durante 16 h a 80 °C. A continuación, se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El residuo se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice de 50 g (Biotage Isolera, gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 473 mg de un sólido amarillento (pureza del 98 %, rendimiento cuantitativo).

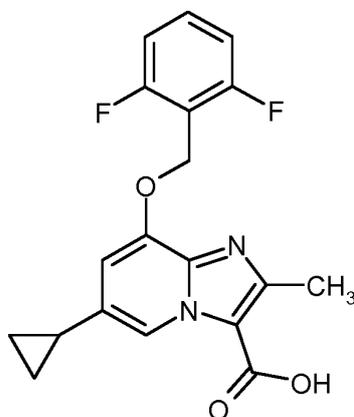
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,17$  min

- 10 EM (IEpos):  $m/z = 387,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,78 - 0,82$  (m, 2 H), 0,95 - 1,05 (m, 2 H), 1,36 (t, 3 H), 2,05 - 2,10 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 4,37 (c, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,70 (s, 1 H)

#### Ejemplo 42A

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



- 470 mg de 6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 41A) se dispusieron en 36 ml de tetrahidrofurano/metanol 5:1 y se mezclaron con 6,1 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N. Se agitó durante 4 h a 40 °C y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se concentró. El residuo se recogió en agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 470 mg del producto deseado (pureza del 90 %, 97 % del valor teórico) y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

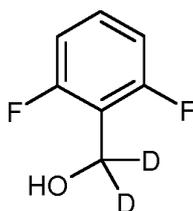
EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,92$  min

- 20 EM (IEpos):  $m/z = 359,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88 - 0,92$  (m, 2 H), 1,05 - 1,10 (m, 2 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,22 (t, 2 H), 7,61 (quint., 1 H), 8,90 (s, 1 H).

#### Ejemplo 43A

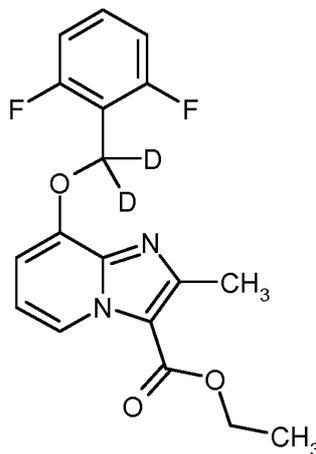
2,6-difluorofenil)(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metanol



- 1,00 g (5,81 mmol) de 2,6-difluorobenzoato de metilo se dispuso a 0 °C en 20 ml de THF y se mezcló gota a gota con 11,62 ml (11,62 mmol) de deutérido de litio y aluminio [= LiAlD<sub>4</sub> =tetrahidrido(<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)aluminato de litio] (solución 1 M en THF). Se agitó durante 1 h en un baño de hielo que se descongeló lentamente. La solución de reacción se mezcló sucesivamente con 0,58ml de agua, 0,58 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y 1,16 ml de agua. El precipitado producido se filtró y se lavó bien con THF. El filtrado se concentró y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 0,743 g del producto (88 % del valor teórico, pureza de aproximadamente el 90 %) y se continuaron haciendo reaccionar sin purificación.
- 5 EM-CL (Método 14): R<sub>t</sub> = 2,38 min
- 10 EM (IEpos): m/z = 146 (M)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 5,20 (s, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,39 (quint, 1H).

#### Ejemplo 44A

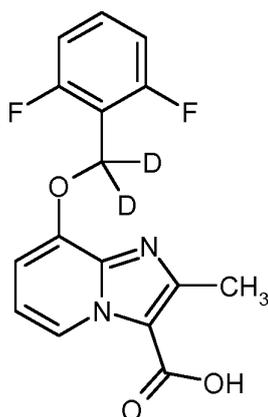
8-[[2,6-difluorofenil]<sup>(2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 15 493 mg (2,24 mmol) de 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3 A) se dispusieron en 13,5 ml de tolueno seco y a continuación se mezclaron en primer lugar con 490 mg (3,35 mmol) de 2,6-difluorofenil(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metanol (compuesto de Ejemplo 43A) y 938 mg (3,58 mmol) de trifenilfosfina y después con 769 mg (3,58 mmol) de éster de diisopropilo de ácido azodicarboxílico y se agitaron durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró y el residuo se aplicó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (eluyente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 8:1). Se obtuvieron 467 mg del compuesto de título (60 % del valor teórico, pureza del 100 %).
- 20 EM-CL (Método 2): R<sub>t</sub> = 1,16 min
- EM (IEpos): m/z = 349 (M+H)<sup>+</sup>
- 25 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,36 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,36 (c, 2H), 7,11 (t, 1H); 7,18-7,27 (m, 3H); 7,59 (quint, 1H); 8,88 (d, 1H).

#### Ejemplo 45A

Ácido 8-[[2,6-difluorofenil]<sup>(2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



1.57 g (4,52 mmol) de 8-[[2,6-difluorofenil]<sup>(2H<sub>2</sub>)</sup>metil]oxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (compuesto de Ejemplo 44A) se disolvieron en 96 ml de THF:metanol (5:1), se mezclaron con 22,6 ml (22,6 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante una noche a TA. La preparación se ajustó con enfriamiento con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N a pH 4 y los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,29 g (89 % del valor teórico, rendimiento del 99 %) del producto.

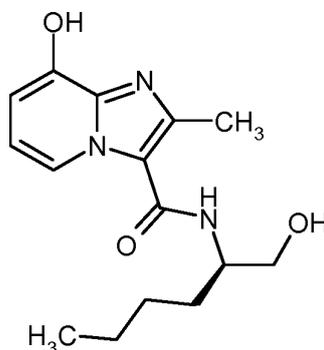
EM-CL (Método 2): R<sub>t</sub> = 0,76 min

EM (IEpos): m/z = 321 (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,55 (s, 3H), 7,01 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,92 (d, 1H), 13,08 (s a, 1H).

#### Ejemplo 46A

8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 Una solución de 3,5 g (9,18 mmol) de 8-(benciloxi)-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida en 250 ml de éster de etilo de ácido acético se mezcló con 350 mg de paladio/carbón al 10 % y se alimentó a temperatura ambiente y presión normal con hidrógeno. Después de 3 h se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente en forma intensiva con éster de etilo de ácido acético/metanol y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto bruto obtenido se mezcló con éter de metil-*tert*-butilo, se agitó y a continuación el sólido se filtró y se secó a 40 °C al alto vacío. Así se obtuvieron 2,1 g (79 % del valor teórico) de 8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 0,61 min

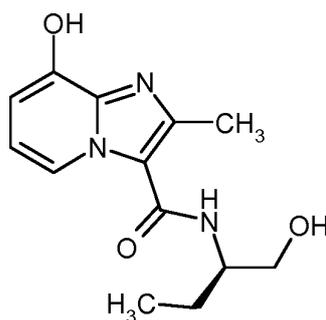
EM (IEpos): m/z = 292,1 (M+H)<sup>+</sup>

20 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,88 (t, 3H), 1,25 - 1,70 (m, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,72 (s a, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

25 Valor de rotación específico (589 nm, 20,1 °C, c = 0,315 g/100 ml) en metanol: + 16,9°

#### Ejemplo 47A

8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxibutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



La preparación se realizó de forma análoga y Ejemplo 46A mediante hidrogenación mediada por Pd/C partiendo de 3,5 g (aproximadamente 9,72 mmol) de 8-(benciloxi)-*N*-[(2*R*)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. Se obtuvieron 1,2 g (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,30$  min

EM (IEpos):  $m/z = 264,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,93$  (t, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,72 (a, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

Valor de rotación específico (589 nm, 20,1 °C, c = 0,285 g/100 ml) en metanol: + 23,0°

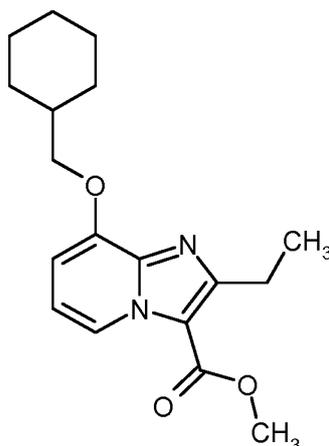
10 Los siguientes intermedios de síntesis se prepararon en analogía al Ejemplo 46A:

Tabla 1A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
48A	8-hidroxi- <i>N</i> -[2-(1-hidrox ciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (82 % del valor teórico)	EM-CL (Método 2): $R_t = 0,62$ min EM (IEpos): $m/z = 304,2$ (M+H) <sup>+</sup>
49A	<i>N</i> -(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (46 % del valor teórico)	EM-CL (Método 3): $R_t = 0,70$ min EM (IEpos): $m/z = 266,1$ (M+H) <sup>+</sup>

### Ejemplo 50A

8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo



- Una solución de 100 mg (0,485 mmol) de 3-(ciclohexilmetoxi)piridin-2-amina y 399 mg (2,42 mmol) de 2-cloro-3-oxopentanoato de metilo en 4 ml de etanol se calentó durante una noche a reflujo. Después, la preparación se enfrió, se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativo (procedimiento 6). Para ello se obtuvieron 26 mg (17 % del valor teórico) de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo.
- 5 EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,31$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 317,3$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,07 - 1,17$  (m, 2 H),  $1,16 - 1,34$  (m, 3 H),  $1,24$  (t, 3 H),  $1,65 - 1,76$  (m, 3 H),  $1,84 - 1,90$  (m, 3 H),  $2,50$  (superpuesto por señal de DMSO, s, 3 H),  $3,00$  (c, 2 H),  $3,89$  (s, 3 H),  $3,98$  (d, 2 H),  $6,96$  (d, 1 H),  $7,04$  (t, 1 H),  $8,82$  (d, 1 H).

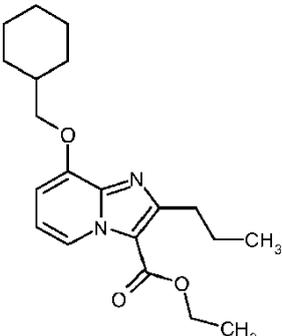
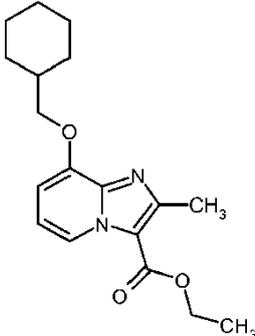
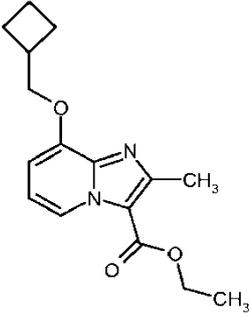
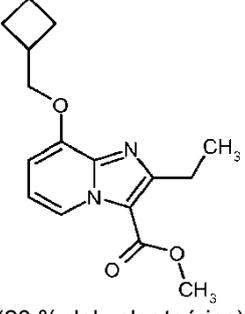
Los siguientes intermedios de síntesis en la Tabla 2A se obtuvieron en analogía al Ejemplo 50A mediante reacción de las correspondientes aminopiridinas alcoxiladas con los siguientes equivalentes de condensación:

- Ejemplo 51A: condensación con 2-cloro-3-ceto-4,4,4-trifluorobutirato de etilo en etanol;  
 Ejemplo 52A: condensación con 2-cloro-3-oxohexanoato de etilo en etanol;  
 15 Ejemplo 53A y Ejemplo 54A: condensación con 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo en etanol;  
 Ejemplo 55A: condensación con 2-cloro-3-oxopentanoato de metilo en etanol;  
 Ejemplo 56A: condensación con 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo en etanol.

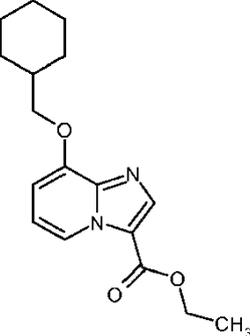
Tabla 2A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
51A	8-(ciclohexilmetoxi)-2-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo  (31 % del valor teórico)	EM-CL (Método 2): $R_t = 1,62$ min EM (IEpos): $m/z = 371,2$ (M+H) <sup>+</sup>
52A	8-(ciclohexilmetoxi)-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo	EM-CL (Método 2): $R_t = 1,46$ min

(continuación)

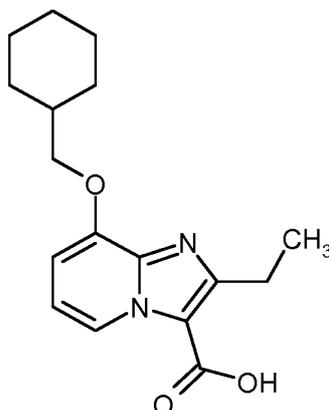
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(15 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): $m/z = 345,4$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>53A</b>	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo</p>  <p>(56 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 1,18$ min EM (IEpos): $m/z = 317,1$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>54A</b>	<p>8-(ciclobutilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo</p>  <p>(57 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 1,01$ min EM (IEpos): $m/z = 289$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>55A</b>	<p>8-(ciclobutilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo</p>  <p>(20 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 2): $R_t = 1,12$ min EM (IEpos): $m/z = 289,2$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>56A</b>	<p>8-(ciclohexilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo</p>	EM-CL (Método 2): $R_t = 1,36$ min

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p data-bbox="555 689 805 719">(33 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): m/z = 303,0 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 57A**

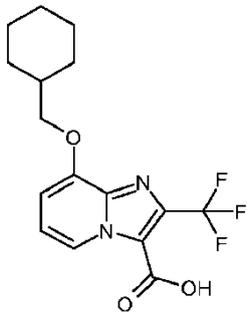
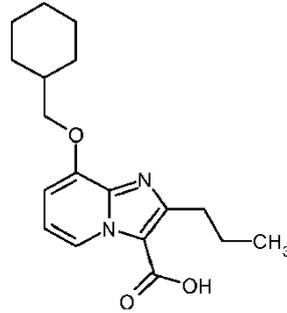
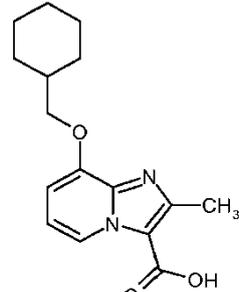
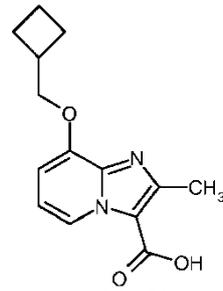
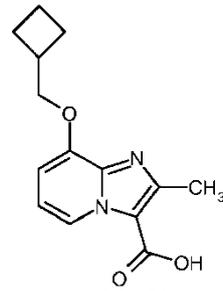
Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



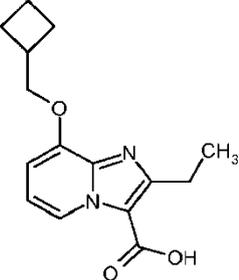
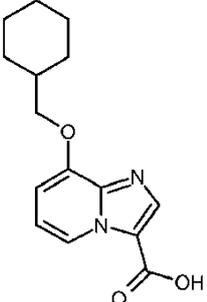
- 5 Una solución de 26 mg (0,082 mg) de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en 1,15 ml de dioxano se mezcló con 0,8 ml de solución de hidróxido sódico 2 N y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se acidificó la preparación con 1,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N, se diluyó con 5 ml de diclorometano y se filtró a través de un cartucho de Extrelut<sup>®</sup>. El cartucho se lavó posteriormente con 30 ml de diclorometano, el filtrado se concentró mediante evaporación y el residuo producido se secó con alto vacío. Así se
- 10 obtuvieron 24 mg (97 % del valor teórico) de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como producto bruto que se empleó así en la reacción posterior.  
EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 0,87 min  
EM (IEpos): m/z = 303,2 (M+H)<sup>+</sup>

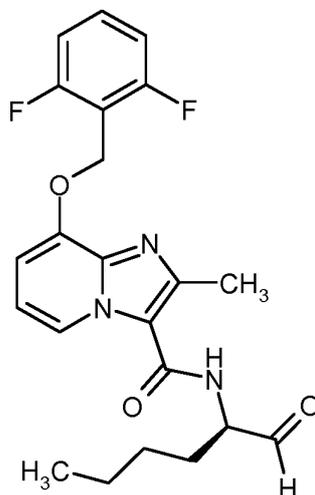
- 15 Los siguientes intermedios de síntesis en la Tabla 3A se prepararon en analogía al compuesto de ejemplo 57A mediante hidrólisis básica de los correspondientes ésteres:

Tabla 3A

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
58A	Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico  (99 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 1,15$ min EM (IEpos): $m/z = 343,1$ (M+H) <sup>+</sup>
59A	Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico  (73 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,94$ min EM (IEpos): $m/z = 317,3$ (M+H) <sup>+</sup>
60A	Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico  (aproximadamente el 100 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,82$ min EM (IEpos): $m/z = 289,1$ (M+H) <sup>+</sup>
61A	Ácido 8-(ciclobutilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico  (aproximadamente el 62 % del valor teórico)	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,67$ min EM (IEpos): $m/z = 289,2$ (M+H) <sup>+</sup>
62A	Ácido 8-(ciclobutilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico 	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,73$ min

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(57 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): $m/z = 275,1$ (M+H) <sup>+</sup>
63A	<p>Ácido 8-(ciclohexilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico</p>  <p>(77 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 2): $R_t = 0,90$ min EM (IEpos): $m/z = 275,2$ (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 64A**8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-oxohexan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

5

655 mg de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1*H*)-ona (periodinano de Dess-Martin; 97 %, Aldrich; 1,5 mmol) se dispusieron en 10 ml de diclorometano anhidro y se enfriaron a aproximadamente -30 °C. A esta suspensión se añadieron sucesivamente 83  $\mu$ l (1,03 mmol) de piridina y 430 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (1,03 mmol) en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 h. Después se mezcló con enfriamiento con hielo con solución de hidróxido sódico acuosa 1 N y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se empleó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

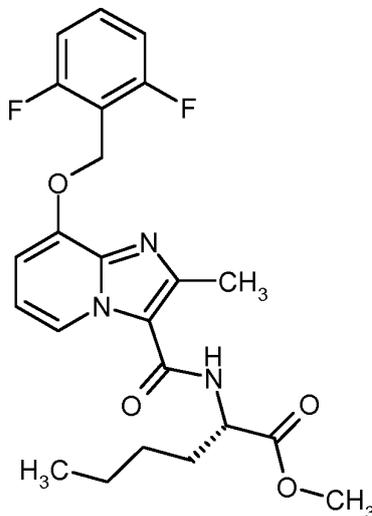
15 EM-CL (Método1):  $R_t = 1,0$  minEM (IEpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,25 - 1,50 (m, 4H), 1,61 - 1,71 (m, 1 H); 1,85 - 1,91 (m, 1 H); 2,57 (s, 3 H); 4,31 - 4,36 (m, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 6,95 (t, 1 H); 7,03 (d, 1 H); 7,23 (t, 2 H); 7,59 (quint., 1 H); 8,21 (d, 1 H);

8,57 (d, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

### Ejemplo 65A

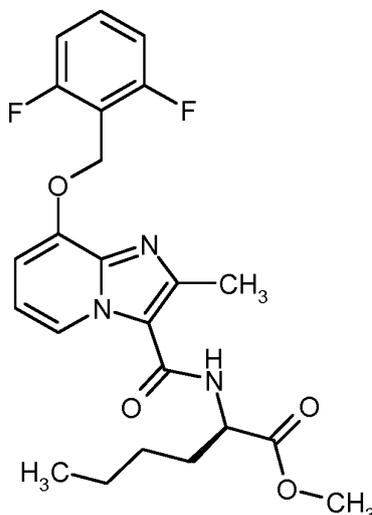
*N*-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-L-norleucinato de metilo



- 5 500 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 6A; 1,57 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 10 ml de diclorometano anhidro y se mezclaron sucesivamente con 313 mg de clorhidrato de L-norleucinato de metilo (1,73 mmol, 1,1 equivalentes), 554 mg de fluoroborato de benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo (TBTU; 1,73 mmol, 1,1 equivalentes) y 0,864 ml de 4-metilmorfolina (7,85 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, con agua y finalmente con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió a través de un cartucho de 100 g de gel de sílice (Biotage Isolera; gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 644 mg del compuesto del título (91 % del valor teórico)
- 10 EM-CL (Método1):  $R_t = 1,05$  min
- 15 EM (IEpos):  $m/z = 446,2$  (M+H)<sup>+</sup>
- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,25 - 1,50 (m, 4H), 1,71 - 1,91 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 3,79 (s, 3 H), 4,45 (c, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H).
- 20 Valor de rotación específico:  $-15,9^\circ$  ( $c = 0,445$  g en 100 ml de metanol, 100 mm de espesor de capa, 20,2 °C, 589 nm de longitud de onda).

### Ejemplo 66A

*N*-{8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-D-norleucinato de metilo



- 2 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 6A; 6,28 mmol, 1

equivalente) se dispusieron en 40 ml de diclorometano anhidro y se mezclaron sucesivamente con 1,26 g de clorhidrato de DL-norleucinato de metilo (6,91 mmol, 1,1 equivalentes), 2,2 g de fluoroborato de benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo (TBTU; 6,91 mmol, 1,1 equivalentes) y 3,45 ml de 4-metilmorfilina (31,4 mmol, 5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, con agua y finalmente con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió a través de un cartucho de 340 g de gel de sílice (Biotage Isolera; gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 2,75 g del compuesto del título (97 % del valor teórico). El racemato se disolvió en 40 ml de etanol y se separó mediante HPLC quiral en dos enantiómeros (Daicel Chiralpak AD-H5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 15 ml/min caudal, eluyente etanol, 220 nm de longitud de onda de detección, 2,5 ml de volumen de inyección, 45 °C de temperatura).

Enantiómero A: se corresponde con el Ejemplo 65A

1,16 g de producto (41 % del valor teórico)

15 Analítica de CL (columna 250x4,6 mm llena de Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{M}$ ; caudal 1,0 ml/min, temperatura 40 °C, eluyente: etanol)  $R_t = 19,12$  min; 99 % ee

valor de rotación específico:  $-15,3^\circ$  ( $c = 0,33$  g en 100 ml de metanol, 100 mm de espesor de capa, 19,6 °C, 589 nm de longitud de onda).

Enantiómero B: se corresponde con el enantiómero del Ejemplos 65A

1,18 g de producto (42 % del valor teórico)

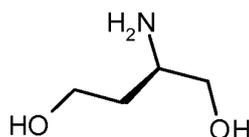
20 Analítica de CL (columna 250x4,6 mm llena de Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{M}$ ; caudal 1,0 ml/min, temperatura 40 °C, eluyente: etanol)  $R_t = 41,01$  min; 99 % ee

valor de rotación específico:  $+15,1^\circ$  ( $c = 0,445$  g en 100 ml de metanol, 100 mm de espesor de capa, 19,9 °C, 589 nm de longitud de onda).

25 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,25 - 1,50 (m, 4H), 1,71 - 1,91 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 3,70 (s, 3 H), 4,45 (c, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H).

### Ejemplo 67A

(2*R*)-2-aminobutan-1,4-diol

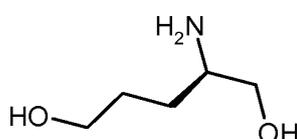


30 500 mg de (*R*)-2-Cbz-aminobutan-1,4-diol se disolvieron en 250 ml de etanol, se mezclaron con una punta de espátula de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron a presión normal durante 90 minutos con hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras de diatomeas, se lavó posteriormente la torta de filtro con etanol y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 199 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

35 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,22$  - 1,32 (m, 1 H), 1,46 - 1,55 (m, 1 H), 2,70 - 2,76 (m, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 3,30 (dd, 1 H), 3,49 (t, 2 H).

### Ejemplo 68A

(2*R*)-2-aminopentan-1,5-diol



40 500 mg de (*R*)-2-Cbz-aminopentan-1,5-diol se disolvieron en 250 ml de etanol, se mezclaron con una punta de espátula de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron a presión normal durante 90 minutos con hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente la torta de filtro con etanol y se concentró el

filtrado. Se obtuvieron 183 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,00 - 1,15 (m, 1 H), 1,30 - 1,65 (m, 3 H), 2,55 (m, 1 H; parcialmente cubierto por señal de DMSO), 3,10 (dd, 1 H), 3,28 (dd, 1 H), 3,40 (t, 2 H; parcialmente cubierto por señal de agua), 4,50 (s a, 1 H).

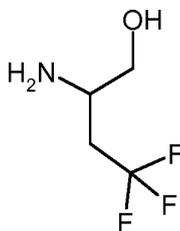
### Instrucción de trabajo representativa 1a

#### Reducción de aminoácidos usando borhidruro de litio y clorotrimetilsilano

1,7-2,5 equivalentes de borhidruro de litio se dispusieron en THF (aproximadamente 0,1-0,5 M en relación con el aminoácido) y se mezclaron con 3,4-5,0 equivalentes de clorotrimetilsilano (a 0 °C o TA) y se agitaron durante cinco a 30 minutos a TA. A continuación, se añadió un equivalente del aminoácido cuidadosamente por porciones a 0 °C o TA y la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 a TA. Tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción: se añadió metanol y la mezcla se concentró. El residuo se mezcló con una solución acuosa de hidróxido de potasio al 20 % y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

#### 15 Ejemplo 69A

2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol



0,32 ml (0,65 mmol) de borhidruro de litio (2 M en THF) se dispusieron en 0,5 ml de THF seco, se mezclaron con 0,16 ml (1,28 mmol) de clorotrimetilsilano a TA y se agitaron durante 5 min a TA. A continuación, se añadieron 50 mg (0,26 mmol) de clorhidrato de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (1:1) por porciones y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 ml de metanol y la mezcla se concentró. El residuo se mezcló con 0,6 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 20 % y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título (88 % del valor teórico).

DCI-EM (Método 13): EM (IEpos):  $m/z$  = 144 (M+H) $^+$

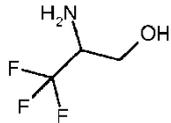
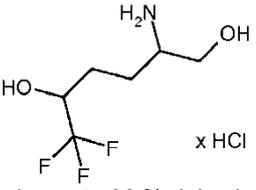
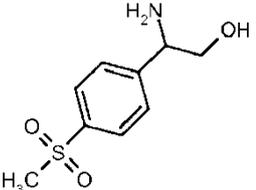
RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,08-2,20 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H).

En analogía al Ejemplo 69A se prepararon los compuestos de ejemplos mostrados en la Tabla 4A al haberse hecho reaccionar borhidruro de litio (1,7-2,5 equivalentes) y clorotrimetilsilano (3,4-5 equivalentes) con los correspondientes aminoácidos disponibles en el mercado en las condiciones de reacción descritas:

Tabla 4A:

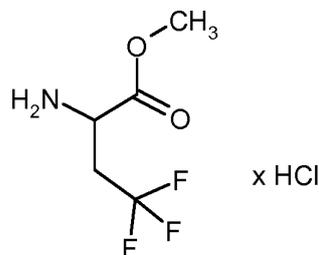
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
70A	2-amino-5,5,5-trifluoropentan-1-ol  (65 % del valor teórico)	DCI-EM (Método 13): EM (IEpos): $m/z$ = 158 (M+H) $^+$
71A	2-amino-6,6,6-trifluorohexan-1-ol  (75 % del valor teórico)	DCI-EM (Método 13): EM (IEpos): $m/z$ = 172 (M+H) $^+$
72A	2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	EM-CL (Método 13):

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 (63 % del valor teórico)	EM (IEpos): m/z = 130 (M+H) <sup>+</sup>
73A	clorhidrato de 2-amino-6,6,6-trifluorohexan-1,5-diol (1:1)  (aproximadamente 90 % del valor teórico)	EM-CL (Método 13): EM (IEpos): m/z = 188 (M-HCl+H) <sup>+</sup>
74A	2-amino-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanol  (aproximadamente 98 % del valor teórico, pureza aproximadamente del 80 %)	EM-CL (Método 2): EM (IEpos): m/z = 216 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 75A**

Clorhidrato de 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (1:1)



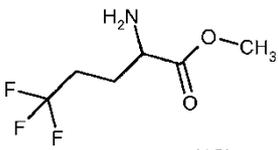
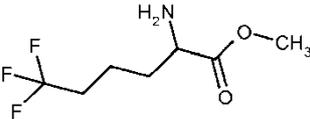
5

1,186 g (6,127 mmol) de clorhidrato de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (1:1) se dispusieron en 11,6 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno y se agitaron durante 4 h a reflujo. La solución de reacción se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,275 g del compuesto del título (100 % del valor teórico).

DCI-EM (Método 13): EM (IEpos): m/z = 172 (M-HCl+H)<sup>+</sup>10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,90-3,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 8,89 (s a, 3H).

En analogía al Ejemplo 75A se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 5A al haberse hecho reaccionar cloruro de hidrógeno en metanol con los correspondientes aminoácidos disponibles en el mercado a las condiciones de reacción descritas:

Tabla 5A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
76A	Clorhidrato de 5,5,5-trifluoronorvalinato de metilo (1:1)  x HCl (94 % del valor teórico)	DCI-EM (Método 15): EM (IEpos): m/z = 186 (M+H) <sup>+</sup>
77A	Clorhidrato de 6,6,6-trifluoronorleucinato de metilo (1:1)  x HCl (100 % del valor teórico)	DCI-EM (Método 13): EM (IEpos): m/z = 200 (M-HCl+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,48-1,73 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,06-4,12 (m, 1H), 8,54-8,70 (s a, 3H).

### Instrucción de trabajo representativa 2a

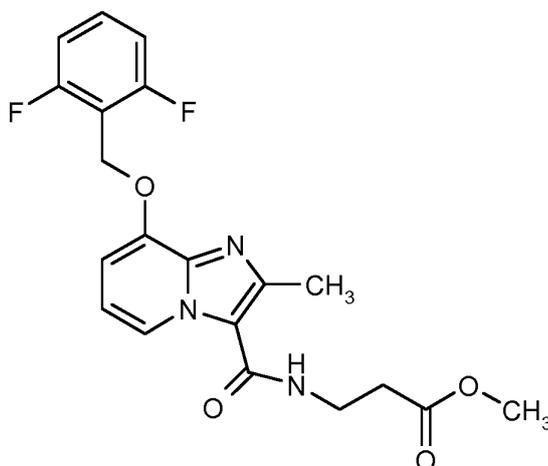
#### Formación de amida usando TBTU como reactivo de acoplamiento

- 5 1 equivalente del ácido carboxílico que se va a acoplar, 1,1 – 1,5 equivalentes de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 3-6 equivalentes de 4-metilmorfolina se dispusieron en DMF o diclorometano (aproximadamente 0,1-0,2 m en relación con el ácido carboxílico que se va a acoplar) y a continuación se añadieron de 1,1 a 1,5 equivalentes de la amina que se va a acoplar y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente.

- 10 El tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción: la solución de reacción se mezcló con agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 0,5-1,0 h, se filtró, se lavó bien con agua y se secó durante una noche al alto vacío. Como alternativa, la mezcla en bruto de reacción se concentró directamente y se continuó purificando mediante HPLC preparativa y se secó durante una noche al alto vacío.

#### Ejemplo 78A

*N*-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-beta-alaninato de metilo

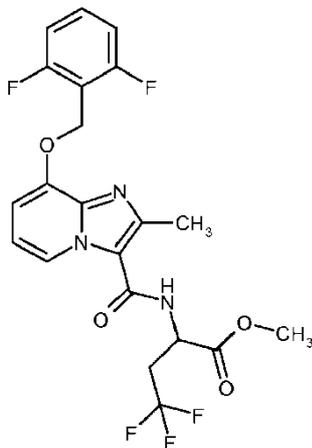
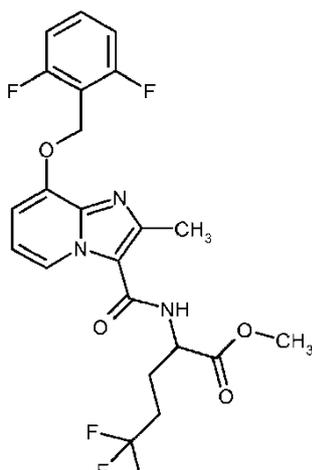


- 15 300 mg (0,94 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 454 mg (1,41 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 477 mg (4,71 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 6,0 ml de DMF. Después de 10 min a TA se añadieron 158 mg (1,13 mmol) de clorhidrato de beta-alaninato de metilo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de
- 20 reacción se mezcló con aproximadamente 48 ml de agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 30 min, se filtró, se lavó con éter dietilo y secó durante una noche al alto vacío. Se obtuvieron 334 mg del compuesto del título (88 % del valor teórico).

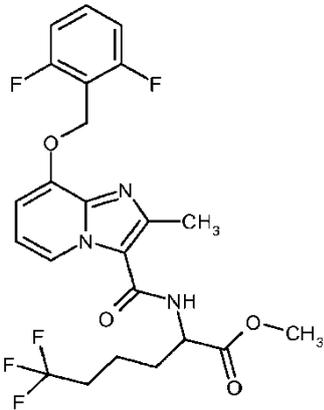
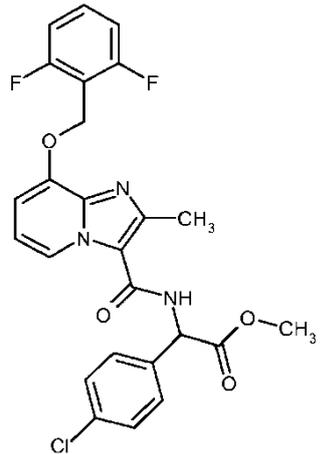
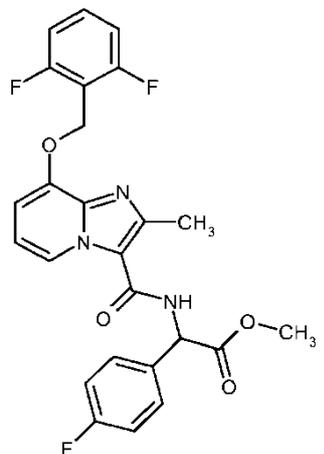
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  minEM (IEpos):  $m/z = 404$  (M+H)<sup>+</sup>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,48$  (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,58 (c, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,62 (d, 1H).

- 5 En analogía al compuesto del Ejemplo 78A se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 6A a haberse hecho reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en DMF o diclorometano en las condiciones de reacción descritas en la instrucción de trabajo representativa 2a:

Tabla 6A

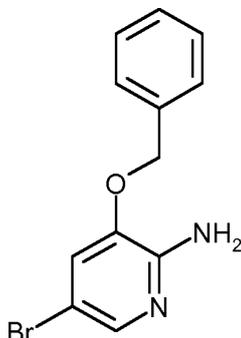
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
79A	2-[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)carbonil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de <i>rac</i> -metilo  (80 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,95$ min EM (IEpos): $m/z = 472$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 2,50$ (s, 3H), 2,88-3,04 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).
80A	<i>N</i> -[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-5,5,5-trifluoronorvalinato de <i>rac</i> -metilo  (91 % del valor teórico)	EM-CL (Método 3): $R_t = 2,05$ min EM (IEpos): $m/z = 486$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,97$ -2,18 (m, 2H), 2,30-2,54 (m, 2H), entre esto a 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,59-4,67 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).
81A	<i>N</i> -[(8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil]-6,6,6-trifluoronorleucinato de <i>rac</i> -metilo	EM-CL (Método 1): $R_t = 1,04$ min EM (IEpos): $m/z = 500$ (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(95 % del valor teórico)</p>	<p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,59-1,69 (m, 2H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,20-2,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).</p>
<b>82A</b>	<p>(4-clorofenil)[{[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]acetato de <i>rac</i>-metilo</p>  <p>(72 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 1,10 min EM (IEpos): m/z = 500 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,50 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 8,53 (d, 1H), 8,73 (d, 1H).</p>
<b>83A</b>	<p>[{[8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino}[4-fluorofenil]acetato de <i>rac</i>-metilo</p>  <p>(84 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 1,04 min EM (IEpos): m/z = 484 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,50 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,53-7,63 (m, 3H), 8,53 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).</p>

**Ejemplo 84A**

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



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

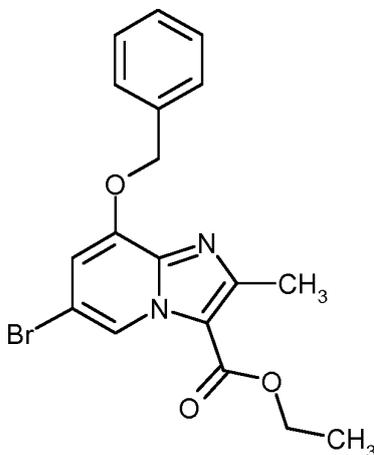
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,92$  min

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

RNM 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 85A**

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



En atmósfera de argón se suspendieron 200 g (0,72 mol) de 3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina del Ejemplo 84A, 590 g (3,58 mol) de 2-cloroacetoacetato de etilo y 436 g de tamiz molecular 3A en 6 l de etanol y se llevaron a ebullición durante 72 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (petroléter: éster de etilo de ácido acético 9:1, a continuación 6:4) y las fracciones de producto se concentraron. Se obtuvieron 221 g (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

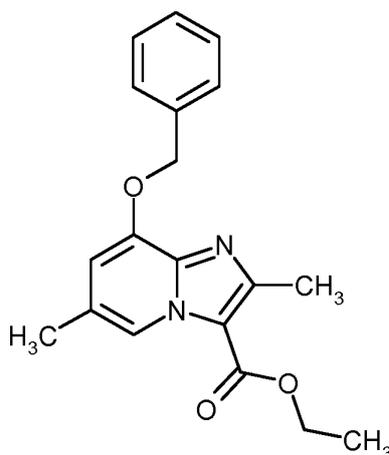
EM-CL (Método 17):  $R_t = 1,31$  min

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

RNM 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 86A**

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



105 g (270 mmol) de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 85A se suspendieron en atmósfera de argón en 4,2 l de 1,4-dioxano y se mezclaron sucesivamente con 135,4 g (539 mmol, pureza del 50 %) de trimetilboroxina, 31,2 g (27 mmol) de Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) y 78,3 g (566 mmol) de carbonato de potasio y se agitaron durante 8 h a reflujo. La mezcla de reacción enfriada a TA se filtró a través de gel de sílice del precipitado y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: éster de etilo de ácido acético: 9:1). Se obtuvieron 74 g (84,6 % del valor teórico; pureza del 100 %) del compuesto del título.

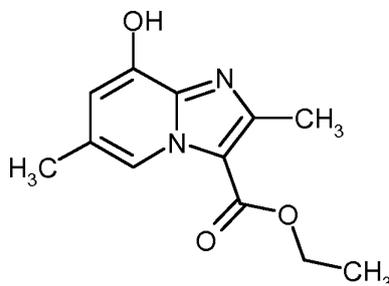
EM-CL (Método 17):  $R_t = 1,06$  min

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

RNM 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 87A

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



15

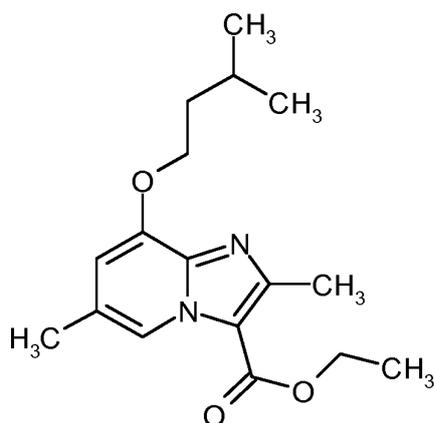
74 g (228 mmol) de 8-(benciloxi)-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 86A se dispusieron en 1254 ml de diclorometano y 251 ml de etanol y se mezclaron con 20,1 g de paladio al 10 % sobre carbón activado (humedecido con agua al 50 %). La mezcla de reacción se hidrogenó durante una noche a TA y presión normal. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 95:5). Se obtuvieron 50,4 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

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

20 RNM 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).

### 25 Ejemplo 88A

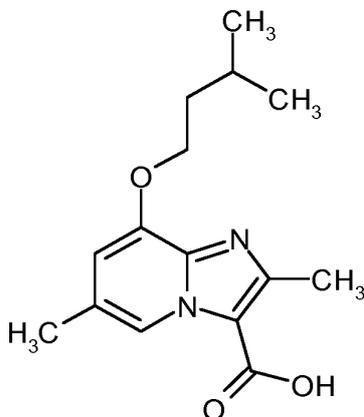
2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 2,0 g (8,5 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A se dispusieron en 122,3 ml de DMF y se mezclaron con 1,23 ml (9,4 mmol) de 1-yodo-3-metil-butano, así como 6,12 g (18,8 mmol) de carbonato de cesio. Se agitó durante 40 min a 60 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se mezcló con 900 ml de agua y se agitó durante 1 h a TA. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,25 g (84 % del valor teórico; pureza del 97 %) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 17):  $R_t = 1,12$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,96$  (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).

### Ejemplo 89A

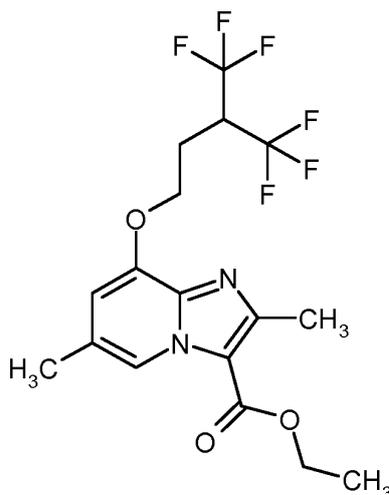
Ácido 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 2,25 g (7,4 mmol) de 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 88A se dispusieron en 157 ml de THF/metanol (5:1), se mezclaron con 37 ml (37 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a TA. Después se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N hasta pH 4 y se liberó de disolvente orgánico en el rotavapor. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,64 g (80 % del valor teórico; pureza del 100 %) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,71$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 277$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM 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).

### 25 Ejemplo 90A

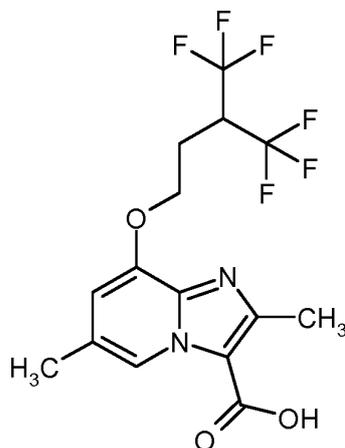
2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



- 1,89 g (8,07 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A se dispusieron en 60 ml de DMF, se mezclaron con 7,89 g (24,2 mmol) de carbonato de celsio y 2,30 g (8,88 mmol) de 4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butilbromuro y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a TA. Después se mezcló con 60 ml de agua, el sólido precipitado se filtró y el residuo de filtro se lavó posteriormente con 100 ml de agua y dos veces con 20 ml de éter de *terc*-butilmetilo. El precipitado producido a partir del filtrado se filtró y se lavó posteriormente con lejía madre. Ambos residuos de filtrado se recogieron en 50 ml de éster de etilo de ácido acético. La solución se concentró en el rotavapor y el residuo se secó durante una noche al vacío. Se obtuvieron 2,25 g del compuesto del título (95 % de pureza, 64 % del valor teórico).
- 5
- 10 EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,16$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM 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 91A

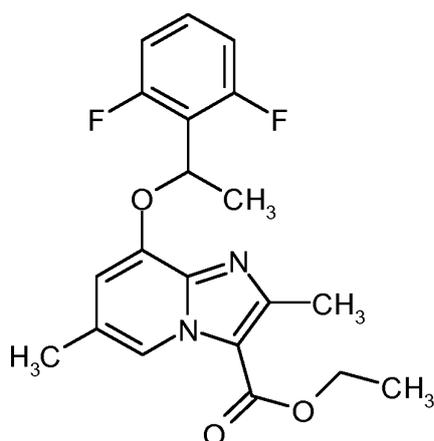
- 15 Ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



- 1,95 g (4,73 mmol) de 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 90A se dispusieron en 30 ml de metanol, se mezclaron con 3,28 g (10,4 mmol) de hidróxido de bario octahidrato y se agitaron durante 3 días a TA. La suspensión se diluyó con 30 ml de agua y se ajustó con ácido clorhídrico acuoso 1 M a pH 6. El sólido se filtró, se lavó con 50 ml de agua y se secó a 70 °C durante 2 h al vacío. Se obtuvieron 1,64 g del compuesto del título (90 % de pureza, 81 % del valor teórico).
- 20
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 385$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM 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), OH de ácido no visible.
- 25

#### Ejemplo 92A

8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de *rac*-etilo



5,50 g (23,5 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A se disolvieron con 4,46 g (28,2 mmol) de 1-(2,6-difluorofenil)etanol, 5,35 ml (27,0 mmol) de éster de diisopropilo de ácido azodicarboxílico y 7,08 g (27,0 mmol) de trifenilfosfina en 141 ml de THF y se agitaron durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 0,70 ml (3,5 mmol) de éster de diisopropilo de ácido azodicarboxílico y 0,62 g (2,3 mmol) de trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. El sólido precipitado se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 4,6 g (52,8 % del valor teórico; pureza del 100 %). El filtrado se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano: éster de etilo de ácido acético = 8:1 después 4:1). Todas las fracciones que contenían producto se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativo (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron de nuevo 2,16 g (25 % del valor teórico) del compuesto del título.

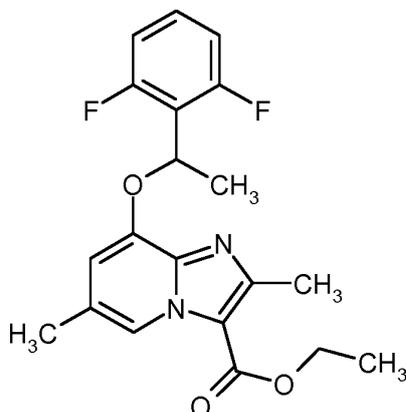
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,08$  min

EM (IEpos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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 93A

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 92A se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, eluyente: 70 % de iso-hexano, 30 % de etanol, caudal: 50 ml/min; 40 °C, detección: 210 nm].

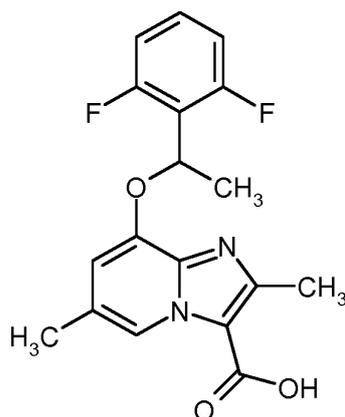
Enantiómero B:

rendimiento: 2,7 g (98,4 % ee)

$R_t = 5,18$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 70 % de iso-hexano, 30 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 94A

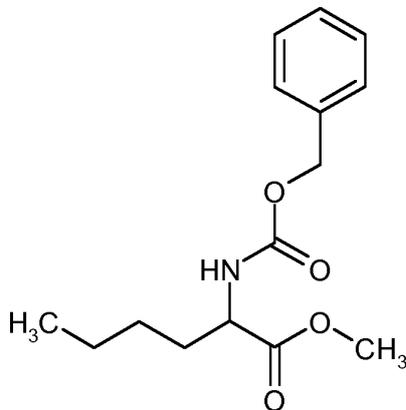
Ácido *ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (enantiómero B)



- 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 93A (enantiómero B) se disolvieron en 154 ml de THF/metanol (5:1), se mezclaron con 34,5 ml (34,5 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante 5 h a 40 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se acidificó con solución de ácido clorhídrico acuosa 6 N y después se concentró. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,26 g (95 % del valor teórico, pureza del 100 %) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,74$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM 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 95A

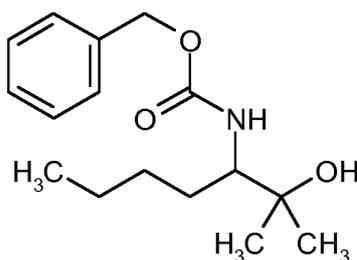
*N*-[(benciloxi)carbonil]norleucinato de *rac*-metilo



- 12 g (66,1 mmol) de clorhidrato de norleucinato de *rac*-metilo se dispusieron en 974 ml de agua/THF (8:1) y se mezclaron con 28,3 g (204,8 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente gota a gota 12,3 ml (72,7 mmol) de éster de bencilo de ácido clorofórmico y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla se diluyó con 480 ml de agua y 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 mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 4:1). Se obtuvieron 18,0 g (97,6 % del valor teórico, pureza del 100 %) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,10$  min.  
 EM (IEpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,79 - 0,90$  (m, 3H), 1,21 - 1,35 (m, 4H), 1,52 - 1,73 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,97 - 5,11 (m, 2H), 7,24 - 7,42 (m, 5H), 7,74 (d, 1H).

#### 25 Ejemplo 96A

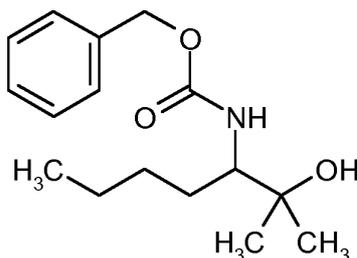
(2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo



- 16,87 g (60,4 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]norleucinato de *rac*-metilo del Ejemplo 95A se dispusieron en atmósfera de argón en 584 ml de THF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron gota a gota 70,5 ml (211,4 mmol) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo y se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.
- 5 Después se dejó que llegara lentamente a TA y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N, la solución de reacción se mezcló con celite y se filtró el sólido. Se lavó bien con THF y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 9:1 después 7:3) y las
- 10 fracciones de producto se concentraron. Se obtuvieron 13,46 g (80 % del valor teórico) del compuesto del título.  
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,98$  min.  
EM (IEpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,80 - 0,89$  (m, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,09 - 1,37 (m, 5H), 1,58 - 1,74 (m, 1H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,99 - 5,08 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H).

### 15 Ejemplo 97A

(2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



- 15,85 g del Ejemplo 96A se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de iso-hexano, 20 % de etanol, caudal: 20 ml/min; 35 °C, detección: 210 nm].
- 20

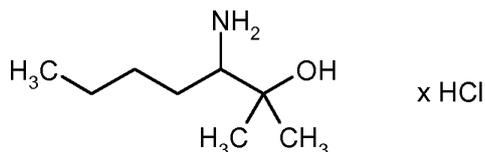
Enantiómero A:

rendimiento: 5,43 g (97 % ee)

$R_t = 5,93$  min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 80 % de iso-hexano, 20 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### 25 Ejemplo 98A

Clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A)



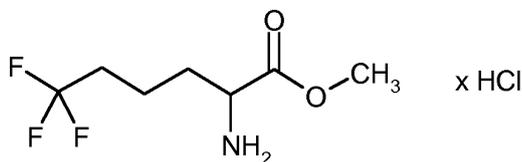
- 1,0 g (3,58 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-hidroxi-2-metilheptan-3-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 97A se dispuso en argón en etanol (25 ml), se mezcló con 381 mg (0,36 mmol, 10 % puro) de paladio sobre carbón activado y 10,9 ml (107,38 mmol) de ciclohexeno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a reflujo. La mezcla se filtró a través de un filtro Millipore® y se lavó posteriormente con etanol. El filtrado se mezcló con 3,6 ml (7,16 mmol) de ácido clorhídrico acuoso 2 N en éter de dietilo, después se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 801 mg (123 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto se empleó sin purificación adicional en la siguiente
- 30 reacción.

- 35 DCI-EM (Método 13):  $m/z = 146$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,88 (t, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21 - 1,58 (m, 6H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 7,69 - 7,84 (m, 2H).

### Ejemplo 99A

Clorhidrato de 6,6,6-trifluoronorleucinato de *rac*-metilo



5

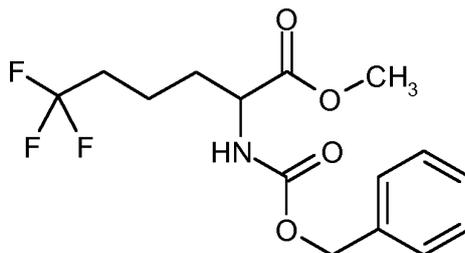
2,70 g (14,58 mmol) de *rac*-6,6,6-trifluoronorleucina se dispusieron en 27,6 ml de ácido clorhídrico acuoso en metanol y se agitaron durante 4 h a reflujo. Después se añadieron de nuevo 10 ml de ácido clorhídrico saturado en metanol a la solución de reacción y se agitó durante otras 4 h a reflujo. La solución de reacción se concentró y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 3,77 g del compuesto del título (99 % del valor teórico; pureza del 90 %).

10 DCI-EM (Método 13): (IEpos):  $m/z$  = 200 (M-HCl+H)<sup>+</sup>

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,48-1,73 (m, 2H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,06-4,14 (m, 1H), 8,49-8,68 (s a, 3H).

### Ejemplo 100A

*N*-[(benciloxi)carbonil]-6,6,6-trifluoronorleucinato de *rac*-metilo



15

3,77 g (14,4 mmol, pureza aproximadamente del 90 %) de clorhidrato 6,6,6-trifluoronorleucinato de *rac*-metilo del Ejemplo 99A se dispusieron en 212 ml de agua/THF (8:1) y se mezclaron con 6,17 g (44,6 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente gota a gota 2,68 ml (15,8 mmol) de éster de bencilo de ácido clorofórmico y después se agitó durante una noche a TA. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y 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 mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 4:1). Se obtuvieron 3,64 g (76 % del valor teórico, pureza del 100 %) del compuesto del título.

20

EM-CL (Método 18):  $R_t$  = 2,32 min.

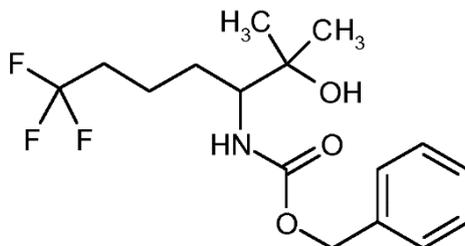
EM (IEpos):  $m/z$  = 334 (M+H)<sup>+</sup>.

25

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,47 - 1,59 (m, 2H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,73 - 1,85 (m, 1H), 2,14 - 2,34 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,04 - 4,12 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,81 (d, 1 H).

### Ejemplo 101A

(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo



30

3,23 g (9,70 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-6,6,6-trifluoronorleucinato de *rac*-metilo del Ejemplo 100A se dispusieron en atmósfera de argón en 94 ml de THF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron gota a gota 11,32 ml (33,96 mmol) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo y se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C. Se dejó llegar lentamente a TA y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y a continuación con celite.

35

El sólido se filtró, se lavó bien con THF y el filtrado se concentró. El residuo acuoso se repartió entre diclorometano y

agua. La fase orgánica se lavó todavía dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 7:3) y las fracciones de producto se concentraron. Se obtuvieron 2,83 g (87 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título

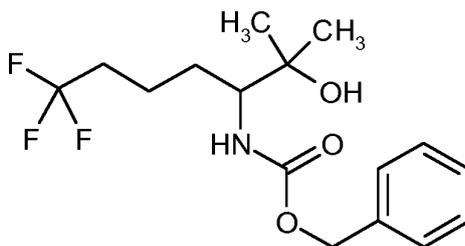
5 EM-CL (Método 17):  $R_t = 1,02$  min.

EM (IEpos):  $m/z = 334$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,25 - 1,45 (m, 2H), 1,47 - 1,60 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 2,06 - 2,35 (m, 2H), 3,29 - 3,32 (m, 1H, parcialmente oculto por pico de agua), 4,32 (s, 1H), 5,05 (c, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H).

## 10 Ejemplo 102A

(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



15 1,91 g del Ejemplo 101A se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 90 % de iso-hexano, 10 % de etanol, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm].

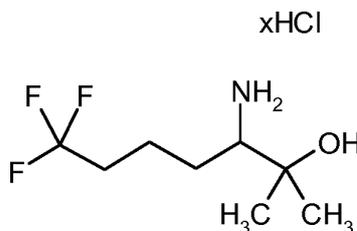
Enantiómero A:

Rendimiento: 766 mg (99 % ee)

$R_t = 5,12$  min [Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 90 % de iso-hexano, 10 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

## 20 Ejemplo 103A

Clorhidrato de *rac*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol



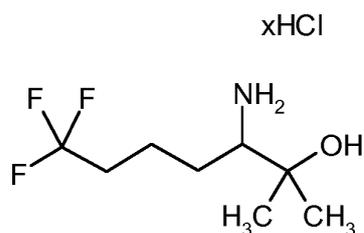
25 1,0 g (3,0 mmol) de (7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 101A se dispusieron de argón en etanol (21 ml), se mezclaron con 319 mg (0,30 mmol, 10 % puro) de paladio sobre carbón activado y 9,1 ml (90,0 mmol) de ciclohexano y la mezcla de la reacción se agitó durante una noche a reflujo. La mezcla se filtró a través de un filtro Millipore® y se lavó posteriormente con etanol. El filtrado se mezcló con 3 ml (6,0 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter de dietilo, se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 785 mg (111 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto se empleó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

EM (Método 13):  $m/z = 200$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

30 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,08$  (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,40 - 1,59 (m, 2H), 1,60 - 1,82 (m, 2H), 2,15 - 2,41 (m, 2H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 5,17 - 5,35 (s a, 1H), 7,65 - 7,93 (s a, 2H).

## Ejemplo 104A

Clorhidrato de *ent*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A)



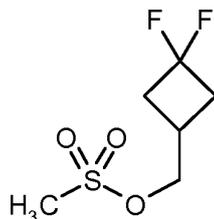
765 mg (2,30 mmol) de (7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 102A se dispusieron en atmósfera de argón en etanol (16,1 ml), se mezclaron con 244 mg (0,23 mmol, 10 % puro) de paladio sobre carbón activado y 7,0 ml (68,85 mmol) de ciclohexano y la mezcla de la reacción se agitó durante 3 h a reflujo. La mezcla se filtró a través de un filtro Millipore® y se lavó con etanol. El filtrado se mezcló con 2,3 ml (4,59 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter de dietilo, se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 559 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

DCI-EM (Método 13):  $m/z = 200$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,08$  (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,40 - 1,59 (m, 2H), 1,60 - 1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 2,15 - 2,27 (m, 1H), 2,28 - 2,42 (m, 1H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 5,17 - 5,35 (s a, 1H), 7,73 - 7,97 (s a, 2H).

### Ejemplo 105A

Metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo



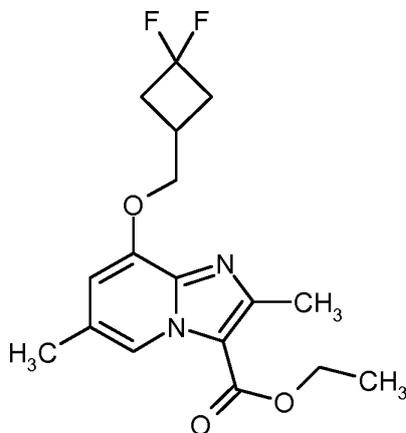
1,35 g (11,06 mmol) de (3,3-difluorociclobutil)metanol se dispusieron en 41,8 ml de diclorometano abs, se mezclaron con 3,08 ml (22,11 mmol) de trietilamina y 1,03 ml (13,27 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 2,37 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

DCI-EM (Método 16):  $R_t = 4,18$  min.  $m/z = 218$  (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,34 - 2,59$  (m, 3H), 2,62 - 2,74 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,26 (d, 2H).

### Ejemplo 106A

8-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



1,85 g (7,89 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo Ejemplo 87A y 2,37 g (9,47 mmol) de metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo del Ejemplo 105A se dispusieron en 104 ml de DMF y se mezclaron con 10,28 g (31,56 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó bien con éster de etilo de ácido acético, el filtrado se concentró y el residuo se mezcló con aproximadamente 150 ml de agua. El sólido producido se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,51 g (89 % del valor teórico; pureza del 95 %) del compuesto del título.

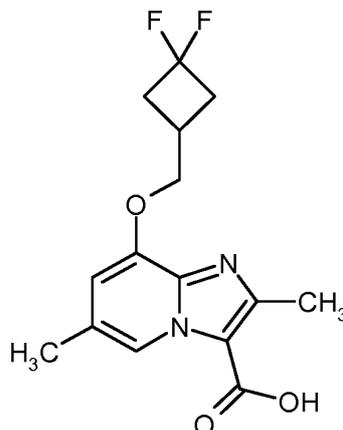
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,00$  min

EM (IEpos):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,42 - 2,60 (m, 5H), 2,62 - 2,84 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,33 (c, 2H), 6,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

## 5 Ejemplo 107A

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



10 2,39 g (7,06 mmol) de 8-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 106A se disolvieron en 151 ml de THF/metanol (5:1), se mezclaron con 35,3 ml (35,3 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante 2 d a TA. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a pH 4 y se concentró. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,63 g (71 % del valor teórico; pureza del 95 %) del compuesto del título.

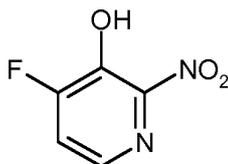
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,63$  min

EM (IEpos):  $m/z = 311$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RNM de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,32$  (s, 3H), 2,42 - 2,60 (m, 5H), 2,62 - 2,82 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,93 (s a, 1H).

## Ejemplo 108A

4-fluoro-2-nitropiridin-3-ol



20 500 mg (3,43 mmol) de clorhidrato de 4-fluoropiridin-3-ol se disolvieron con enfriamiento con hielo cuidadosamente en 3,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezclaron a 0 °C lentamente con 0,21 ml de ácido nítrico concentrado. La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. Se puso sobre 10 g de hielo y se añadieron gota a gota con enfriamiento con hielo 6 ml de solución de hidróxido sódico a 45 %. El sólido producido se filtró y a continuación se secó durante una noche al vacío. Se obtuvieron 191 mg (36 % del valor teórico) del compuesto del título.

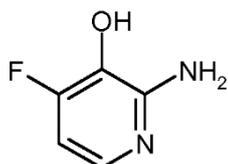
25 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,36$  min

EM (IEneg):  $m/z = 157$  (M-H)<sup>-</sup>

RNM 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 109A

2-amino-4-fluoropiridin-3-ol



30

90 mg (0,57 mmol) de 4-fluoro-2-nitropiridin-3-ol del Ejemplo 108A se disolvieron en atmósfera de argón en 30 ml de

etanol y se mezclaron con una punta de espátula de paladio sobre carbón activado (al 10 %). La mezcla se hidrogenó durante 1,5 h a TA a presión normal. La mezcla de reacción se filtró a través del gel de sílice y se lavó posteriormente con bastante etanol. La solución se concentró y se secó. Se obtuvieron 56 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

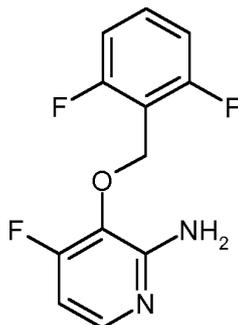
5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,16$  min

EM (IEpos):  $m/z = 129$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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 110A

3-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-fluoropiridin-2-amina



10

55 mg (0,43 mmol) de 2-amino-fluoropiridin-3-ol del Ejemplo 109A, 98 mg (0,47 mmol) de 2-(bromometil)-1-3-difluorobenceno y 308 mg (0,95 mmol) de carbonato de cesio se dispusieron en un 1 ml de DMF seca y se calentaron durante 15 min en un baño de aceite calentado a 50 °C. Después se filtró y se purificó mediante una HPLC preparativa (procedimiento 9). Se obtuvieron 70 mg del compuesto del título (64 % del valor teórico).

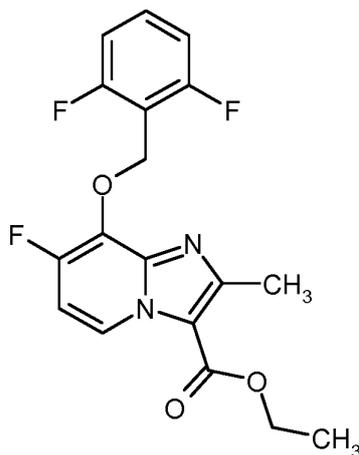
15 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,70$  min

EM (IEpos):  $m/z = 255$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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).

### Ejemplo 111A

20 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 110A se dispusieron en atmósfera de argón en 10 ml de etanol y se mezclaron con 500 mg de tamiz molecular 4 Å en polvo y 3,24 g (19,67 mmol) de 2-cloroacetoacetato de etilo. La mezcla de reacción resultante se calentó durante 48 h a reflujo. Todos los componentes volátiles se concentraron mediante evaporación sustancialmente en el rotavapor de hielo seco una temperatura de baño de agua de 85 °C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 9/1 isocrático). Se obtuvieron 368 mg (39 % del valor teórico, pureza aproximadamente del 76 %) del compuesto del título.

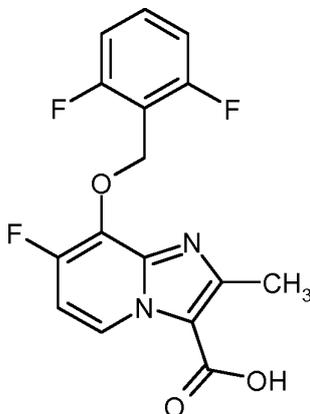
25 EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,19$  min

30 EM (IEpos):  $m/z = 365$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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).

**Ejemplo 112A**

Ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



5 365 mg (0,76 mmol; pureza aproximadamente del 76 %) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 111A se disolvieron en 16,6 ml de THF/etanol (5:1), se mezclaron con 1,14 ml (1,14 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante una noche a TA. Se añadieron de nuevo 2,67 ml (2,67 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitó durante una noche a TA. Se concentró mediante evaporación y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 4. Se produjo un precipitado y la suspensión se enfrió con agua helada. El sólido se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 236

10 mg del compuesto del título (87 % del valor teórico; pureza del 94 %).

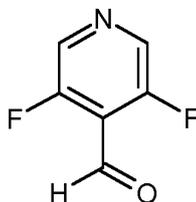
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,83$  min

EM (IEpos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM 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).

**15 Ejemplo 113A**

3,5-difluoroisonicotinaldehído



20 En atmósfera de argón se añadieron lentamente gota a gota a -70 °C a 15,4 ml de diisopropilamina (110 mmol, 1,1 equivalentes) en 23 ml de THF 44 ml de solución de *n*-butilitio 2,5 M en *n*-hexano (110 mmol, 1 equivalente). La solución producida se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se llevó a -70 °C, se diluyó con 23 ml de THF y se mezcló gota a gota con 11,5 g de 3,5-difluoropiridina (100 mmol, 1 equivalente), disueltos en 72 ml de THF. Se agitó posteriormente durante 30 min a -70 °C. Después se añadieron gota a gota lentamente 12,4 ml de formiato de metilo (200 mmol, 2 equivalentes), disueltos en 23 ml de THF.

25 Después de 1,5 h a -70 °C, la solución de reacción se vertió rápidamente en 230 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con en total 460 ml de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con en cada caso 115 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron mediante rotavapor. Se obtuvieron 11,6 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título y se hicieron reaccionar posteriormente de forma directa.

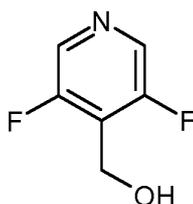
30 GC-EM (Método 14):  $R_t = 1,82$  min

EM (IEpos):  $m/z = 144,0$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,75$  (s a, 2 H), 10,24 (s a, 1 H).

**Ejemplo 114A**

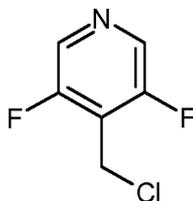
(3,5-difluoropiridin-4-il)metanol



- 3,68 g de borhidruro de sodio (97,3 mmol, 1,2 equivalentes) se mezclaron en 200 ml de metanol a TA con 11,60 g de 3,5-difluoroisonicotinaldehído (Ejemplo 113A, 81 mmol, 1 equivalente), disueltos en 100 ml de metanol. Después de la finalización de la formación de gas (aproximadamente 2 h) se mezcló con 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo dos veces con en cada caso 200 ml de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se obtuvieron 9,5 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 5 EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,28$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 146$  (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,56$  (d, 2 H), 5,56 (t, 1 H), 8,51 (s, 2 H).

### Ejemplo 115A

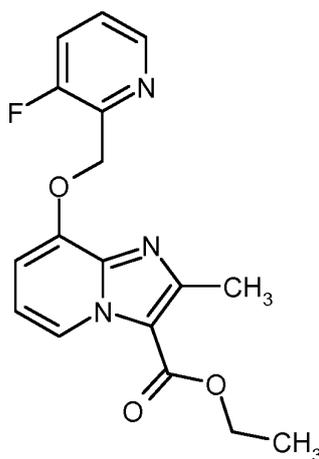
4-(clorometil)-3,5-difluoropiridina



- 15 En atmósfera de argón se dispusieron 5,0 g de (3,5-difluoropiridin-4-il)metanol (Ejemplo 114A, 34,5 mmol, 1 equivalente) en 100 ml de diclorometano a -20 °C y se mezclaron sucesivamente con 5,7 ml de diisopropiletilmina (34,5 mmol, 1 equivalente) y 2,95 ml de cloruro de ácido metanosulfónico (37,9 mmol, 1,1 equivalente). Se calentó a TA y se agitó durante 16 h a TA y después durante 3 h a 40 °C. Después se concentró la solución de reacción y se mezcló en cada caso dos veces con 50 ml de tolueno y se volvió a concentrar. Se obtuvieron 13 g (230 % del valor teórico) como producto bruto y se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación.

### 20 Ejemplo 116A

8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



Variante A:

- 25 4,18 g de 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3A, 19 mmol) se disolvieron en 265 ml de DMF abs., se mezclaron con 3,80 g de clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (20,88 mmol, disponible en el mercado; descrito adicionalmente en: documento US5593993, 1997; documento WO2007/2181 A2, 2007) y 18,55 g de carbonato de cesio (56,94 mmol) y a continuación se agitó durante una noche a 60 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró, el precipitado se lavó con éster de etilo de ácido acético, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano: éster de etilo de ácido acético = 1:3). Se obtuvieron 4,66 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 30

EM (IEpos):  $m/z = 330 (M+H)^+$

RNM de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,36$  (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 4,50 (s a, 1H), 5,49 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,90 (d, 1H).

Variante B:

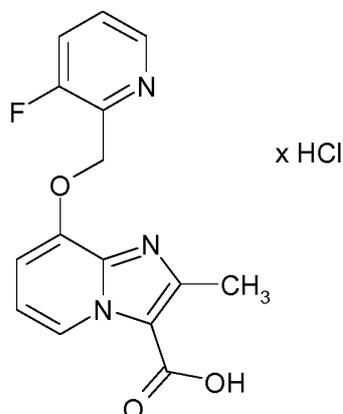
5 Trifluoroacetato de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato

144 mg de 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3A, 0,65 mmol) se disolvieron en 3,9 ml de THF, se mezclaron con 100 mg de (3-fluoropiridin-2-il)metanol (0,79 mmol), 189 mg de trifenilfosfina (0,72 mmol) y a continuación con 0,15 ml de éster de diisopropilo de ácido azodicarboxílico (0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 198 mg (68 % del valor teórico; pureza del 99 %) del compuesto del título.

10 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,84$  min

**Ejemplo 117A**

Clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



15

4,66 g de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 116A, (14,2 mmol) se disolvieron en 304 ml de THF/MeOH (5/1), se mezclaron con 70,8 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (70,8 mmol) y se agitaron durante una noche a 40 °C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (pH aproximadamente 3-4) y la solución se concentró. El precipitado producido se enfrió con agua helada, a continuación, se aspiró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,97 g del producto (83 % del valor teórico).

20

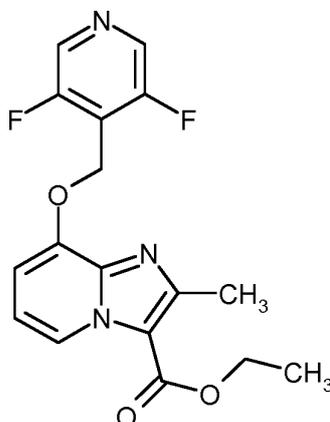
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,46$  min

EM (IEpos):  $m/z = 302 (M+H)^+$

RNM de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,50$  (s, 3H, oculto bajo señal de DMSO), 5,42 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 13,08 (s a, 1 H).

25 **Ejemplo 118A**

8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



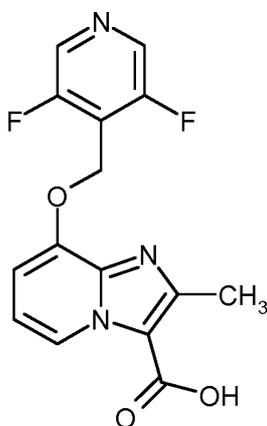
1,0 g de 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3A, 4,54 mmol, 1,0 equivalente) se

mezclaron en 100 ml de DMF a TA con 1,86 g de 4-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (Ejemplo 115A, 9,1 mmol, 2,0 equivalentes) y 4,44 g de carbonato de cesio (13,6 mmol, 3 equivalentes) y se agitaron durante 1 h a 60 °C. Después se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso 300 ml de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 400 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sódico, se secaron

- 5 sobre sulfato sódico y se concentraron en un rotavapor. El residuo obtenido se purificó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 7:1 después 1:1). Se obtuvieron 900 mg (54 % del valor teórico) y 200 mg (13 % del valor teórico, pureza aproximadamente del 85 %) del compuesto del título.  
EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,91$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 348$  (M+H)<sup>+</sup>  
10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 4,31 - 4,40 (m, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,12 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 8,67 (s, 2 H), 8,89 (d, 1H).

### Ejemplo 119A

Ácido 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

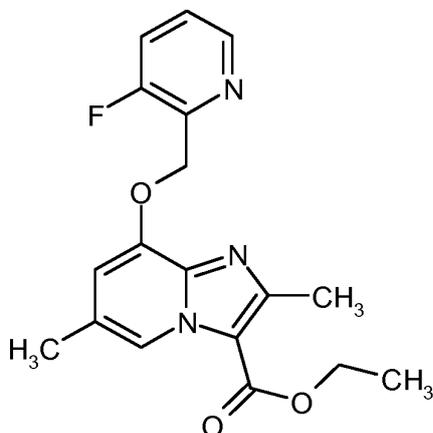


- 15 1,1 g de 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 118A, 2,9 mmol, pureza aproximadamente del 90 %, 1 equivalente) se dispusieron en 54 ml de metanol/THF (1/1) y a continuación se mezclaron con 14,3 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (14,3 mmol, 5 equivalentes). Se agitó durante una noche a TA. Después se retiraron metanol y THF al vacío, el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El sólido producido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 0,57 g (58 % del valor teórico; pureza del 92 %) del compuesto del título.

- 20 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,45$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 320$  (M+H)<sup>+</sup>  
25 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,59$  (s, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 7,17 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 8,67 (s, 2 H), 8,98 (d, 1 H), [otra señal oculta bajo los tipos de disolvente].

### Ejemplo 120A

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



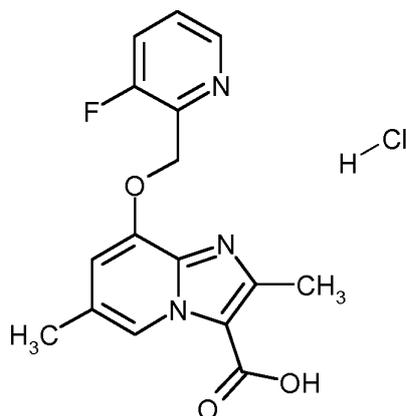
16,92 g (72,2 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A se mezclaron

en 956 ml de DMF con 15,78 g (86,7 mmol) de clorhidrato de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (disponible en el mercado; descrito adicionalmente en: documento US5593993 A1, 1997; WO2007/2181 A2, 2007) y 94,06 g (288,9 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se filtró, se lavó con éster de etilo de ácido acético y se concentró el filtrado. El residuo se mezcló con

- 5 aproximadamente 500 ml de agua, el sólido precipitado se filtró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 24,1 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.  
 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,84$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 344$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H, oculto bajo señal de DMSO), 4,35 (c, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

### Ejemplo 121A

Clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



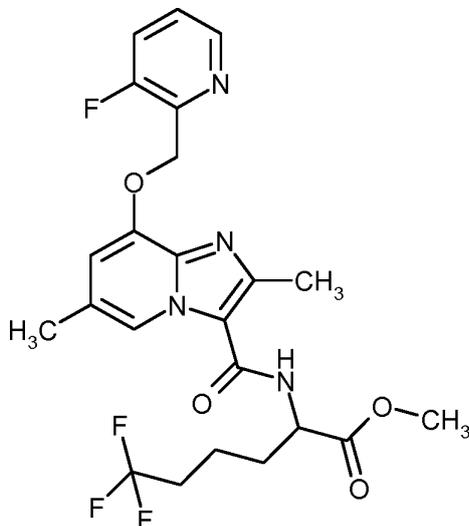
24,06 g (70,1 mmol) de 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del

- 15 Ejemplo 120A se dispusieron en 1,51 de THF/metanol (5:1), se mezclaron con 350,4 ml (350,4 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 40 °C. Después del enfriamiento se ajustó con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH aproximadamente 4 y la solución se liberó al vacío de THF/metanol. El residuo se enfrió, el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 22,27 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,55$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,34$  (s, 3H), 2,53 (s, 3H, oculto por señal de DMSO), 5,38 - 5,42 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 13,02 (s a, 1H).

### Ejemplo 122A

- 25 6,6,6-trifluoro-N-({8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)norleucinato de *rac*-metilo



136 mg de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo

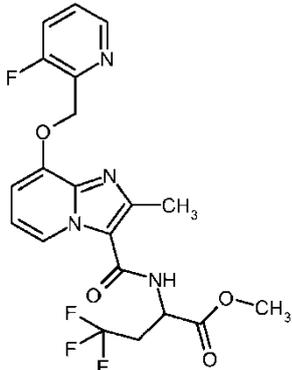
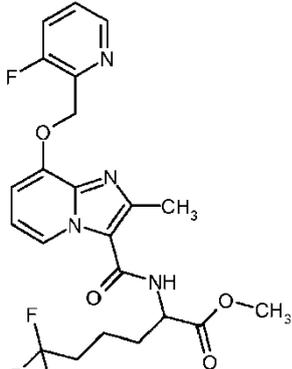
121A; 0,39 mmol, 1 equivalente) se dispusieron con 132 mg de fluoroborato de benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU, 0,46 mmol, 1,2 equivalentes) y 0,30 ml de 4-metilmorfolino (273 mg, 2,7 mmol, 7 equivalente) en 2,2 ml de DMF. A TA se mezcló con 100 mg de clorhidrato de 6,6,6-trifluoronorleucinato de *rac*-metilo (Ejemplo 77A, 0,41 mmol, 1,2 equivalentes) y se agitó durante una noche a TA. Después se mezcló con 20 ml de agua, se agitó durante 30 min a TA, el sólido producido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 141 mg (68 % del valor teórico; pureza del 93 %) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,91$  min

EM (IEpos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>

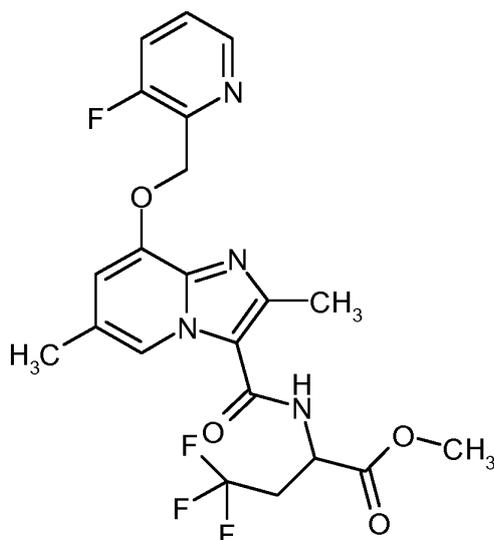
En analogía al compuesto de Ejemplo 122A se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 7A al haberse hecho reaccionar clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 117A con las correspondientes aminas que se han descrito anteriormente en DMF o diclorometano en las condiciones de reacción descritas en la instrucción de trabajo representativa 2a:

Tabla 7A:

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
123A	4,4,4-trifluoro-2-[[8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]butanoato de <i>rac</i> -metilo  (50 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,80$ min EM (IEpos): $m/z = 455,1$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 2,87-3,03$ (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,78-4,86 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 6,94 (t, 1 H), 7,05 (d, 1H), 7,54 -7,62 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 2 H), 8,56 (d, 1 H) [otra señal oculta bajo el pico de DMSO].
124A	6,6,6-trifluoro-N-([8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil)norleucinato de <i>rac</i> -metilo  (68 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,92$ min EM (IEpos): $m/z = 483$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,58-1,70$ (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 2H), 2,20-2,44 (m, 2H), 2,50 (s, 3H, otra señal oculta bajo el pico de DMSO), 3,70 (s, 3H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,46-8,51 (m, 2H).

### 15 Ejemplo 125A

4,4,4-trifluoro-2-[[8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]carbonil]amino]butanoato de *rac*-metil (racemato)



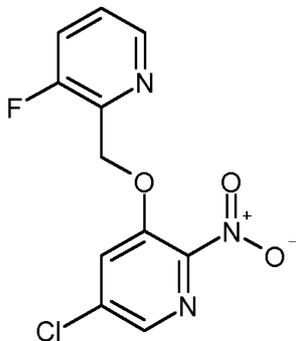
250 mg (0,71 mmol) de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 121A se dispusieron en 4,1 ml de DMF y se mezclaron con 274 mg (0,85 mmol) de TBTU y 0,47 ml (4,26 mmol) de 4-metilmorfolino. A continuación, se añadieron 221 mg (1,07 mmol) de clorhidrato de 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo del Ejemplo 75A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla se mezcló con aproximadamente 32 ml de agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 298 mg (68 % del valor teórico, pureza del 76 %) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,84$  min

EM (IEpos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 126A

5-cloro-3-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-nitropiridina



20,0 g (114,6 mmol) de 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol del Ejemplo 15A y 56,0 g (171,9 mmol) de carboato de cesio se dispusieron en 319 ml de DMF. Se añadieron 17,51 g (120,3 mmol) de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina (disponible en el mercado; adicionalmente descrita en: K. Weidmann y col. *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35, 438-450; US5593993, 1997; WO2007/2181 A2, 2007) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se añadieron 6,0 g (41,2 mmol) de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina y la mezcla se agitó durante 24 h a TA. A continuación, se añadieron de nuevo 6,0 g (41,2 mmol) de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina y 5,0 g (15,3 mmol) de carbonato de cesio y se agitaron durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a 2,3 l de ácido clorhídrico acuoso 0,5 M. Se extrajo tres veces con en cada caso 500 ml de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de solución acuosa de cloruro sódico saturada, se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético: 9/1 a 7/3). Se obtuvieron 29,8 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

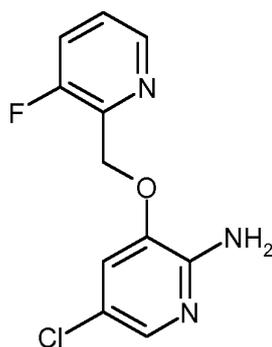
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,94$  min.

EM (IEpos):  $m/z = 284$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,59$  (d, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 - 8,47 (m, 2H).

#### Ejemplo 127A

5-cloro-3-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-amina



29,8 g (105,1 mmol) de 5-cloro-3-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-nitropiridina del Ejemplo 126A se dispusieron en atmósfera de argón en 317 ml de etanol. Se añadieron 18,2 g (325,7 mmol) de polvo de hierro y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se añadieron lentamente gota a gota 80,4 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó durante otras 6 h a reflujo. La mezcla de reacción se ajustó a alcalino con solución acuosa de amoníaco al 33 % y a continuación se concentró al vacío. Después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano/metanol: 95/5 a 90/10) se obtuvieron 25,0 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

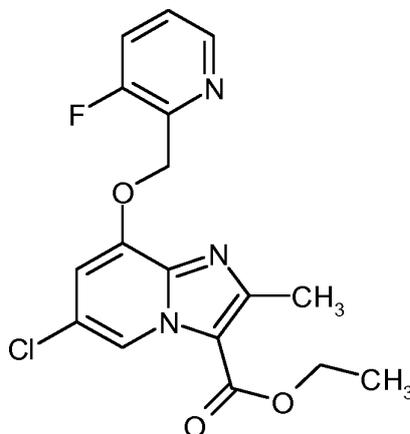
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,70$  min

EM (IEpos):  $m/z = 254$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,27$  (d, 2H), 5,87 (s a, 2H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H).

#### Ejemplo 128A

6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



15

3,00 g (11,83 mmol) de 5-cloro-3-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-amina del Ejemplo 127A y 9,73 g (59,13 mmol) de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo se disolvieron en 72 ml de etanol y se agitaron junto con 4,5 g de tamiz molecular 3 Å a reflujo durante 6 días. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 4/1 después 2/1). Se obtuvieron 2,0 g (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

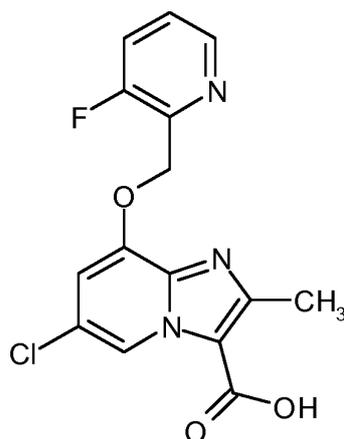
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,07$  min

EM (IEpos):  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,36$  (t, 3H), 2,56 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 4,37 (c, 2H), 5,48 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,92 (d, 1H).

#### 25 Ejemplo 129<sup>a</sup>

Ácido 6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



2,0 g (5,62 mmol) de 6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 128A se mezclaron en 110 ml de THF/metanol (5/1) con 28,1 ml (28,1 mmol) de solución de hidróxido de litio 1 M y se agitaron durante 2,5 h a 40 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se ajustó con ácido clorhídrico acuoso 6 N a pH aproximadamente 4, el disolvente se concentró a la mitad, el sólido precipitado se aspiró y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,97 g (102 % del valor teórico) del compuesto del título (posiblemente en parte como sal de clorhidrato).

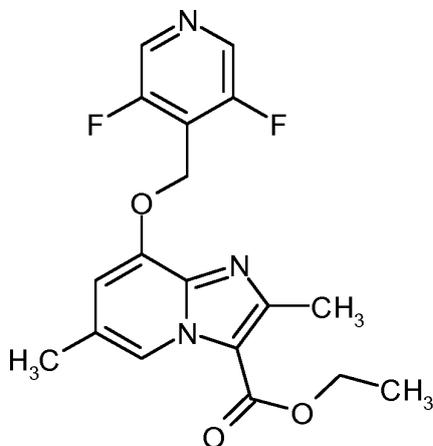
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,65$  min

EM (IEpos):  $m/z = 336$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,43 - 5,51$  (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,48 - 8,54 (m, 1H), 8,96 - 9,00 (m, 1H), 13,36 (s a, 1H), [otra señal bajo el pico de disolvente].

#### Ejemplo 130A

8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo



15 5,0 g (21,34 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A y 3,83 g (23,48 mmol) de 4-(clorometil)-3,5-difluoropiridina del Ejemplo 115A se dispusieron en 306 ml de DMF abs. y se mezclaron con 20,8 g (64,03 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción enfriada a TA se filtró, se lavó con éster de etilo de ácido acético y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 4:1 después 2:1). Se obtuvieron 5,40 g (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

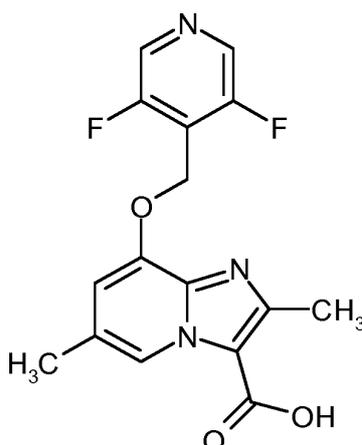
EM-CL (Método 17):  $R_t = 0,96$  min

EM (IEpos):  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,35$  (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; superpuesto con señal de disolvente), 4,35 (c, 2H), 5,40 - 5,46 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,73 (s, 1H).

#### 25 Ejemplo 131A

Ácido 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



5,34 g (14,78 mmol) de 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 130A se dispusieron en 160 ml de dioxano, se mezclaron con 147,8 ml (147,8 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción enfriada a TA se ajustó con ácido clorhídrico acuoso 1 N a pH aproximadamente 4, el disolvente se concentró a la mitad, el sólido precipitado se aspiró y se secó al vacío. Se obtuvieron 4,61 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

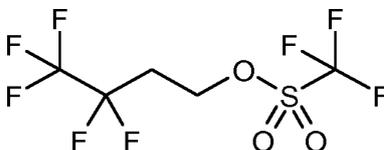
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,58$  min

EM (IEpos):  $m/z = 334$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,36$  (s, 3H), 2,51 (s, 3H; superpuesto con señal de disolvente), 5,41 - 5,46 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 13,09 (s a, 1H).

### Ejemplo 132A

Trifluorometanosulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo

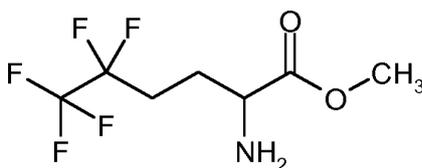


En atmósfera de argón se dispusieron 198,49 g (703,51 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. El matraz se sumergió en baño de aceite caliente a 70 °C y se calentó a temperatura interna de 56 °C. Se añadieron gota a gota 88,2 ml (738,68 mmol) de 3,3,4,4,4-pentafluorobutanol en el intervalo de 35 min a la mezcla de reacción. Se agitó durante dos horas a 70-73 °C de temperatura de baño y 69 °C de temperatura interna. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en 1500 ml de diclorometano. Se lavó una vez con 300 ml de agua fría, una vez con 300 ml de solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato sódico y una vez con 300 ml de agua fría. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 192,86 g (92,6 % del valor teórico) del compuesto del título.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,71$  - 2,89 (m, 2H), 4,58 (t, 2H).

### Ejemplo 133A

Clorhidrato de 5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de *rac*-metilo (racemato)



25

xHCl

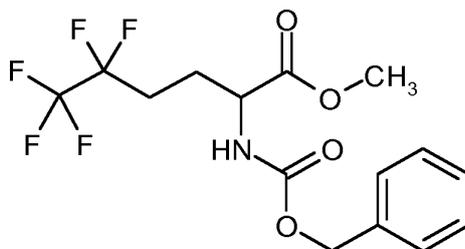
En atmósfera de argón se dispusieron 132 g (521,0 mmol) de *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo [descrito en: documento WO2010/123792 A1, 2010, 11-13; adicionalmente: disponible en el mercado] en 1000 ml de THF (anhidro) y se enfriaron a -40 °C. Se añadieron gota a gota 625,2 ml (625,2 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (1 M en THF) en el intervalo de 30 min. Después de 10 min, el baño de frío se sustituyó por un baño helado de agua y se dejó aumentar en el intervalo de 35 min la temperatura interna a 0 °C. Se añadieron gota a gota 192,86 g (651,25 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo del Ejemplo 132A disueltos en 400 ml de

30

THF a 0 °C a la solución de reacción. Después de 10 min se retiró el baño de frío y la mezcla se agitó durante 3 días a TA. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se mezcló gota a gota con 410 ml (1,33 mol) de ácido clorhídrico acuoso 3 N. El baño de frío se retiró y la solución de reacción se agitó durante dos horas a TA. La mezcla a continuación se concentró. Se obtuvieron 141,5 g del compuesto del título como mezcla en bruto que se empleó sin purificación adicional en el paso posterior.

#### Ejemplo 134A

*N*-[(benciloxi)carbonil]-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de *rac*-metilo (racemato)



141,5 g (520,99 mmol) de clorhidrato de 5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de *rac*-metilo del Ejemplo 133A se recogieron en atmósfera de argón en 850 ml de THF y 850 ml de agua y se mezclaron cuidadosamente con 223,2 g (1,62 mol) de carbonato de potasio a TA. A continuación se añadieron gota a gota 82 ml (573,09 mmol) de éster de bencilo de ácido clorofórmico y la suspensión se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 500 ml de éster de etilo de ácido acético, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó en 50 ml de diclorometano y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético: 9/1 después 4/1). La fracción del producto aislada se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa [Daiso C18 10 µm Bio 300 x 100mm, neutro; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua; caudal: 250 ml/min; temperatura: TA; longitud de onda: 210 nm]. Se obtuvieron 27,4 g (14 % del valor teórico) del compuesto del título.

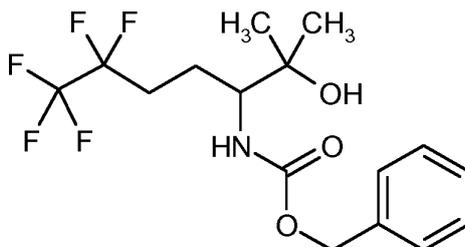
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,09$  min

EM (IEpos):  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,78 - 1,91 (m, 1H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,46 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,89 (d, 1 H).

#### Ejemplo 135A

(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo (racemato)



1,7 g (3,68 mmol, pureza del 80 %) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de *rac*-metil (racemato) del Ejemplo 134A se dispusieron en argón en THF y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron gota a gota 4,3 ml (12,89 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo y se continuó agitando durante 15 min a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla lentamente a TA y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se mezcló cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentró a la mitad. El residuo se distribuyó entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 10:1 después 7:3). Se obtuvieron 1,3 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,03$  min.

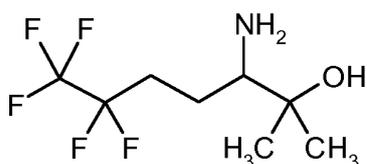
EM (IEpos):  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,01 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,43 - 1,56 (m, 1H), 1,92 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 2,19 (m, 2H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,99 - 5,12 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 5H).

#### Ejemplo 136A

Clorhidrato de *rac*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (racemato)

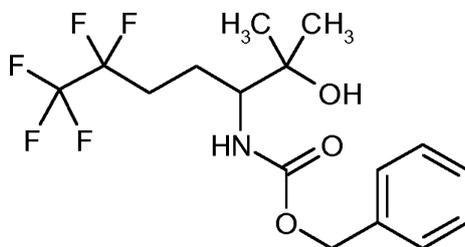
xHCl



- 100 mg (0,27 mmol) de (6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo (racemato) del Ejemplo 135A se dispusieron en 1,9 ml de etanol y se mezclaron con 29 mg (0,027 mmol) de paladio al 10 %/carbón y 0,82 ml (8,12 mmol) de ciclohexano. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó bien con etanol. El filtrado se mezcló con 0,27 ml de solución de cloruro de hidrógeno 2 N en éter de dietilo, se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 66 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.  
EM (Método 19): m/z = 236 (M-HCl+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 137A**

- 10 (6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A)



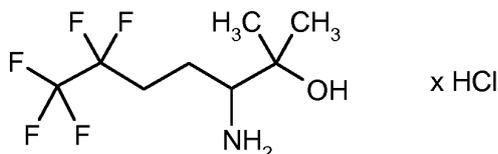
1,31 g (6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 135A se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μm, 250 x 20 mm, eluyente: 90 % de iso-hexano, 10 % de etanol, caudal: 15 ml(min; 35 °C; detección, 220 nm)].

- 15 Enantiómero A: 459 mg (99 % ee)

R<sub>t</sub> = 4,31 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5 μm, 250 x 4.6 mm; eluyente: 90 % de iso-hexano, 10 % de etanol, caudal: 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 138A**

Clorhidrato de *ent*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A)



20

455 mg (1,23 mmol) (6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)carbamato de *ent*-bencilo (enantiómero A) del Ejemplo 137A se dispusieron en 8,6 ml de etanol, se mezclaron con 131 mg (0,123 mmol) de paladio al 10 % sobre carbón y 3,74 ml (36,96 mmol) de ciclohexano y se agitaron durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol. El filtrado se mezcló con 1,23 ml de cloruro de hidrógeno 2 N en éter de dietilo, se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 335 mg (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

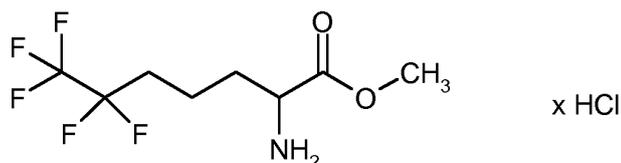
25

EM (Método 19): m/z = 236 (M-HCl+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,11 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,58 - 1,72 (m, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 2H, parcialmente oculto por pico de DMSO), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 7,80 - 8,01 (m, 3H).

**Ejemplo 139A**

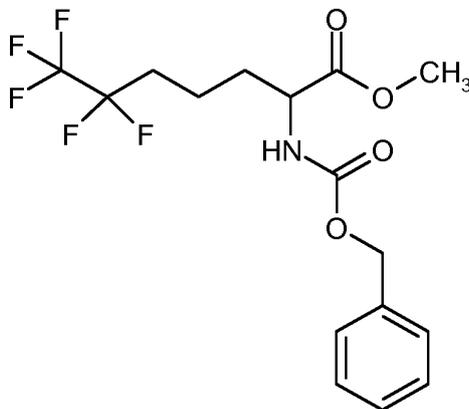
Clorhidrato de 2-amino-6,6,7,7,7-pentafluoroheptanoato de *rac*-metilo (racemato)



- En atmósfera de argón se dispusieron 15 g (59,2 mmol) de *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo [descrito en: documento WO2010/123792 A1, 2010; pág. 11-13] en 127 ml de 1,4-dioxano, se enfriaron a 0 °C y se mezclaron con 68,1 ml (68,1 mmol) de solución de *tert*-butilato de potasio 1 N en THF. La solución de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, a continuación, se mezcló con 21,2 g (78,7 mmol) de metanosulfonato de 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo [disponible en el mercado; descrito adicionalmente en: H. Kimura y col. *Chemistry and Biology* 2010, 17, 18-27] y se agitaron durante una noche a 50 °C. La mezcla se enfrió a TA, se mezcló con 59,2 ml (118,4 mmol) de ácido clorhídrico 2 N en éter de dietilo y 2,1 ml (118,4 mmol) de agua y se agitó vigorosamente durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron aproximadamente 17 g del compuesto del título como mezcla en bruto que se empleó sin purificación adicional en el paso posterior.
- EM (Método 19):  $m/z = 250$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 140A

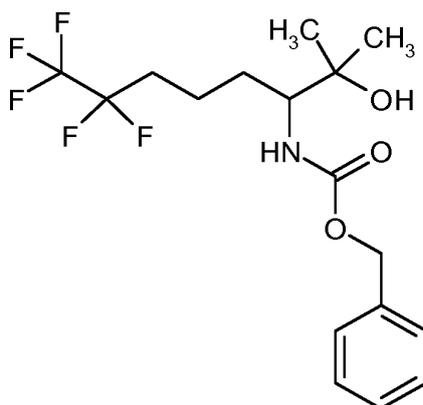
2-[[*(benciloxi)carbonilo*amino]-6,6,7,7,7-pentafluoroheptanoato de *rac*-metilo (racemato)



- 16,9 g (59,2 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6,6,7,7,7-pentafluoroheptanoato de *rac*-metilo (racemato) del Ejemplo 139A se dispusieron en atmósfera de argón en 775 ml de THF y 99 ml de agua y se mezclaron a TA cuidadosamente con 25,37 g (183,6 mmol) de carbonato de potasio. A continuación, se añadieron gota a gota 11,0 ml (65,1 mmol) de clorocarbonato de bencilo a 0 °C y la suspensión se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se mezcló con agua y se extrajo 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 mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético: 100/0 después 10/1 después 8/1 después 5/1). La fracción de producto se purificó a continuación de nuevo mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 13,34 g (56 % del valor teórico, pureza del 94 %) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,18$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 384$  (M+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,51 - 1,62$  (m, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 1,76 - 1,87 (m, 1H), 2,07 - 2,31 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,06 - 4,13 (m, 1H), 5,04 (d, 2H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,82 (d, 1 H).

### Ejemplo 141A

- (7,7,8,8,8-pentafluoro-2-hidroxi-2-metiloctan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo (racemato)



13,0 g (32,1 mmol, pureza del 94 %) de 2-[[benciloxi]carbonil]amino-6,6,7,7,7-pentafluoroheptanoato de *rac*-metilo (racemato) del Ejemplo 140A se dispusieron en atmósfera de argón en THF y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron gota a gota 37,4 ml (112,29 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo y se agitó durante 15 min a 0 °C. Después se dejó calentar la mezcla lentamente a TA y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se mezcló con 10,7 ml (32,1 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo. A continuación, se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se mezcló cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución de reacción se concentró a la mitad. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/éster de etilo de ácido acético = 5/1 después 1/1) y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 10,1 g (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

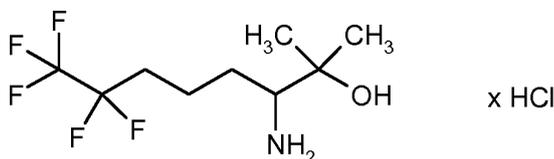
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,12$  min

EM (IEpos):  $m/z = 384$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,99$  (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,26 - 1,48 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,99 - 2,31 (m, 2H), 4,24 - 4,41 (m, 1H), 4,98 - 5,11 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H).

#### Ejemplo 142A

Clorhidrato de *rac*-3-amino-7,7,8,8,8-pentafluoro-2-metiloctan-2-ol (racemato)



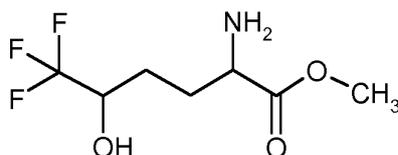
330 mg (0,86 mmol) de (7,7,8,8,8-pentafluoro-2-hidroxi-2-metiloctan-3-il)carbamato de *rac*-bencilo del Ejemplo 141A se dispusieron en 6,0 de etanol, se mezclaron con 92 mg (0,086 mmol) de paladio al 10 % sobre carbón, así como 2,62 ml (25,82 mmol) de ciclohexeno y se agitaron durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore, se lavó con etanol, el filtrado se mezcló con 0,86 ml de solución de cloruro de hidrógeno 2 N en éter de dietilo, se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 243 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (Método 19):  $m/z = 250$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 143A

Clorhidrato de 6,6,6-trifluoro-5-hidroxinorleucinato de metilo (mezcla de estereoisómeros)

xHCl



150 mg (0,7 mmol) de *rac*-6,6,6-trifluoro-5-hidroxinorleucina (mezcla de estereoisómeros) se mezclaron con 1,4 ml de ácido clorhídrico saturado en metanol y se agitaron durante una noche a reflujo. La solución de reacción se concentró, se mezcló de nuevo en 1,5 ml de ácido clorhídrico saturado en metanol y se agitaron durante una noche a reflujo. La solución de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 185 mg (99 % del

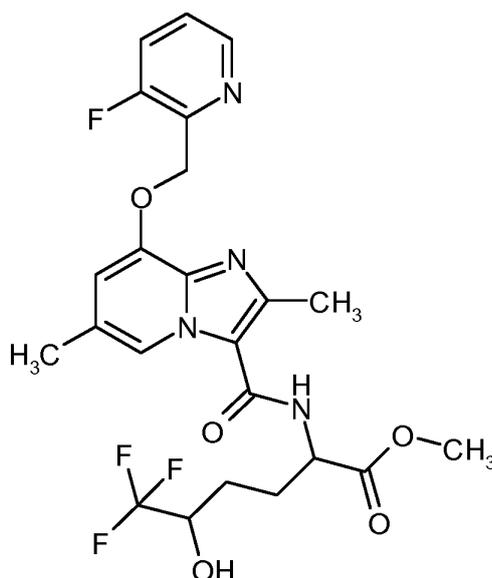
valor teórico) del compuesto del título.

EM (Método 19):  $m/z = 216$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,42 - 1,55$  (m, 1H),  $1,69 - 1,80$  (m, 1H),  $1,83 - 1,94$  (m, 1H),  $1,95 - 2,08$  (m, 1H),  $3,77$  (s, 3H),  $3,91 - 4,03$  (m, 1H),  $4,12$  (t, 1H),  $6,33$  (s, 1H),  $8,34 - 8,63$  (m, 2H).

### 5 Ejemplo 144A

6,6,6-trifluoro-*N*-({8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}carbonil)-5-hidroxinorleucinato de metilo (mezcla de estereoisómeros)



- 250 mg (0,71 mmol) de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 121A se dispusieron con 299 mg (0,79 mmol) de HATU y 0,50 ml (2,85 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,5 ml de DFM y se agitaron durante 20 min a TA. Se añadieron 216 mg (0,86 mmol) de clorhidrato de 6,6,6-trifluoro-6-hidroxinorleucinato de metilo (mezcla de estereoisómeros) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con agua y TFA y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron, el residuo se mezcló con solución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 265 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

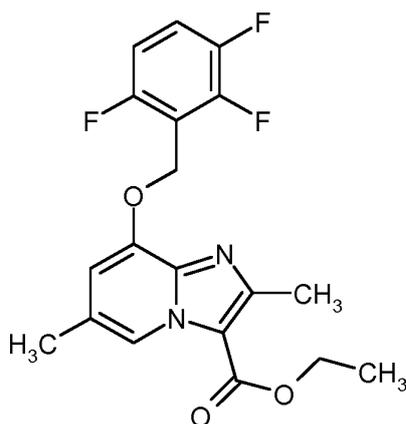
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  min

EM (IEpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>

- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,53 - 1,64$  (m, 1H),  $1,65 - 1,76$  (m, 1H),  $1,94 - 2,03$  (m, 2H),  $2,29$  (s, 3H),  $2,49$  (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente),  $3,70$  (s, 3H),  $3,97 - 4,07$  (m, 1H),  $4,52 - 4,59$  (m, 1H),  $5,38 - 5,41$  (m, 2H),  $6,20 - 6,26$  (m, 1H),  $6,90 - 6,95$  (m, 1H),  $7,56 - 7,62$  (m, 1H),  $7,82 - 7,89$  (m, 1H),  $8,29 - 8,35$  (m, 2H),  $8,47 - 8,53$  (m, 1H).

### Ejemplo 145A

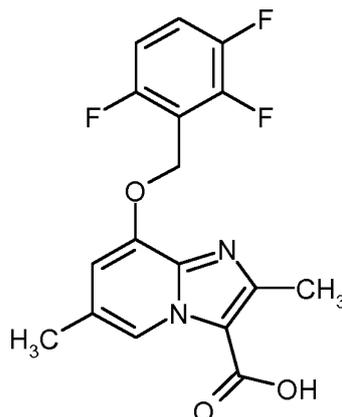
- 25 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



10 g (42,69 mmol) de 8-hidroxi-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A, 10,9 g (46,96 mmol) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno y 30,6 g (93,91 mmol) de carbonato de cesio se dispusieron en 611 ml de DMF y se calentaron durante 30 min en un baño de aceite precalentado caliente a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre aproximadamente 5 l de agua, se agitó durante 30 min, el sólido producido se estiró, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 14,1 g del compuesto del título (86 % del valor teórico).  
 5 EM-CL (Método 18):  $R_t = 2,28$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 146A

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



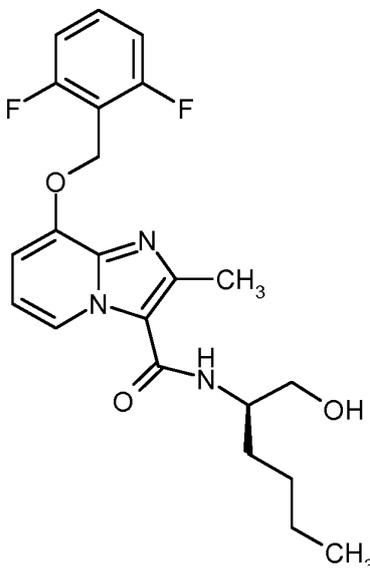
10 6,9 g (17,51 mmol) de 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 145A se disolvieron en 374 ml de THF/metanol (5/1), se mezclaron con 87,5 ml (87,5 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 N y se agitaron durante 5 horas a 40 °C. Después del enfriamiento se acidificó con enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico acuoso 6 N y a continuación se liberó en el rotavapor del disolvente orgánico. El  
 15 sólido producido se estiró, se lavó posteriormente con agua y a continuación se secó al alto vacío. Se obtuvieron 6,7 g del compuesto del título (108 % del valor teórico).  
 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,76$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 351$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,37$  (s, 3H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 5,35 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,88 - 13,23 (m, 1 H).

### Ejemplos de realización

Los ejemplos de acuerdo con la invención son los ejemplos que se incluyen en la reivindicación 1.

### Ejemplo 1

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



50 mg (0,172 mmol) de 8-hidroxi-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, 39 mg (0,189 mmol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo, 52 mg (0,378 mmol) de carbonato de potasio y 14 mg (0,086 mmol) de yoduro de potasio se mezclaron con 1,2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y después la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 40 min a 120 °C. Se decantó del sólido y el mismo se lavó todavía dos veces con metanol.

- 5 Las soluciones combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Se obtuvieron 43,5 mg (60 % del valor teórico) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida.

EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,96$  min

EM (IEpos):  $m/z = 418,2$  (M+H)<sup>+</sup>

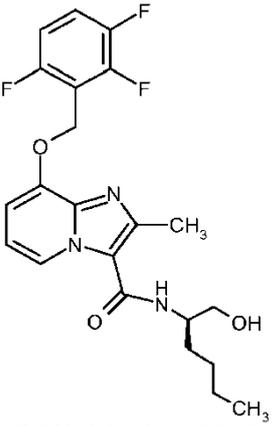
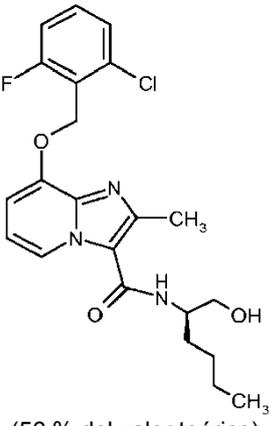
- 10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,25 - 1,70 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,52 (d, 1H).

Valor de rotación específico (589 nm, 20,1 °C,  $c = 0,365$  g/ml) en metanol: + 15,7°

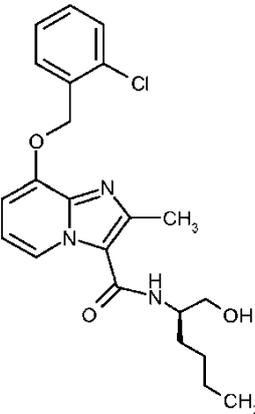
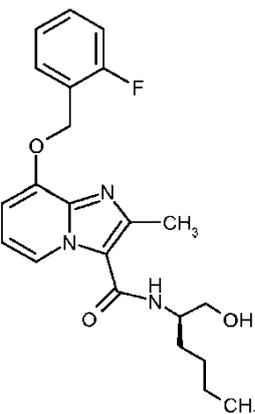
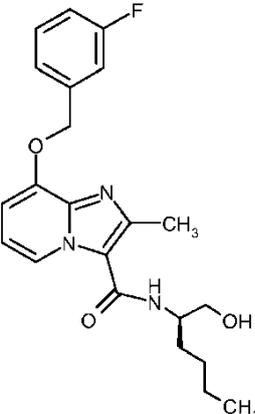
En analogía al Ejemplo 1 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 1 al haberse hecho reaccionar 8-hidroxi-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida con los correspondientes halogenuros de bencilo disponibles en el mercado:

15

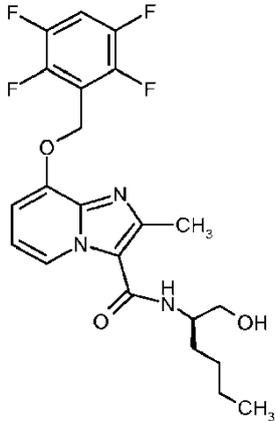
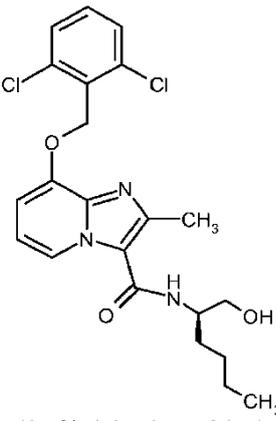
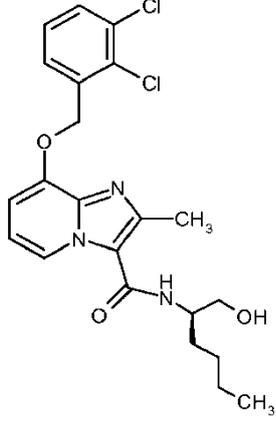
Tabla 1

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
2	<i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (61 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,89$ min  EM (IEpos): $m/z = 436,1$ (M+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 0,88$ (t, 3H), 1,25 - 1,70 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,54 (d, 1H).
3	8-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (56 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,91$ min EM (IEpos): $m/z = 434,1$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 0,88$ (t, 3H), 1,25 - 1,70 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H).
4	8-[(2-clorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,93$ min

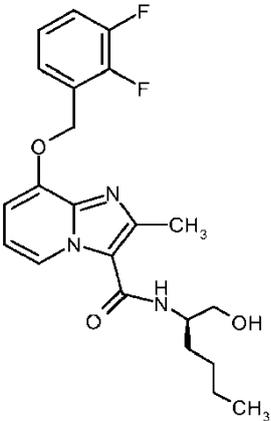
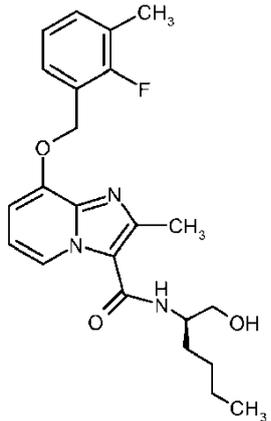
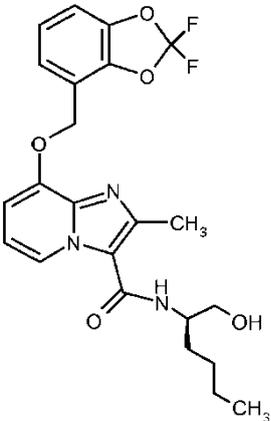
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(68 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): m/z = 416,2 (M+H) <sup>+</sup>
5	<p>8-[(2-fluorobencil)-oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,86 min EM (IEpos): m/z = 400,2 (M+H) <sup>+</sup>
6	<p>8-[(3-fluorobencil)-oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,86 min EM (IEpos): m/z = 400,2 (M+H) <sup>+</sup>
7	<p>N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metil-8-[(2,3,5,6-tetrafluorobencil)oxi]-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 3): R <sub>t</sub> = 1,80 min EM (IEpos): m/z = 454,2 (M+H) <sup>+</sup>

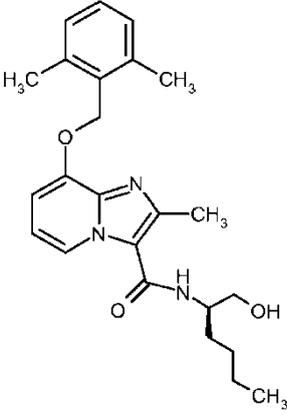
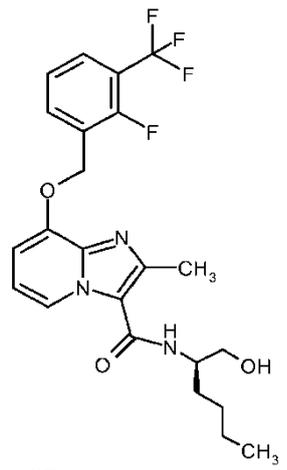
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(60 % del valor teórico)</p>	
8	<p>8-[(2,6-diclorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(64 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,96</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 450,0</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
9	<p>8-[(2,3-diclorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(52 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 1,00</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 450,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Valor de rotación específico (589 nm, 19,8 °C, c = 0,445 g/100 ml) en metanol: + 14,0°</p>
10	<p>8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,89</math> min</p>

(continuación)

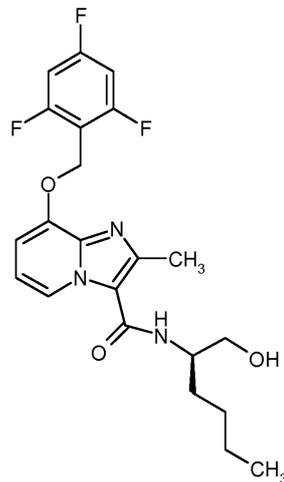
Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(63 % del valor teórico)</p>	EM (IENpos): m/z = 418,1 (M+H) <sup>+</sup> valor de rotación específico (589 nm, 19,7 °C) en metanol: + 16,0°
11	<p>8-[(2-fluoro-3-metil-bencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(56 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 2): R <sub>t</sub> = 1,02 min EM (IEpos): m/z = 414,3 (M+H) <sup>+</sup>
12	<p>8-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)metoxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(57 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,97 min EM (IEpos): m/z = 462,1 (M+H) <sup>+</sup>
13	<p>8-[(2,6-dimetilbencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-hexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,95 min

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(63 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): m/z = 410,2 (M+H) <sup>+</sup>
14	<p>8-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(65 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,98 min EM (IEpos): m/z = 468,1 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 15**

N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-8-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



50 mg (0,172 mmol) de 8-hidroxi-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, 42 mg (0,189 mmol) de bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo y 123 mg (0,378 mmol) de carbonato de cesio se dispusieron en 2,5 ml de dimetilformamida y se calentaron durante 15 min a 50 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se mezcló con agua. Después se mezcló con éster de etilo de ácido acético, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa (procedimiento 8). Se obtuvieron 54,5 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,88$  min

EM (IEpos):  $m/z = 436,3$  (M+H)<sup>+</sup>

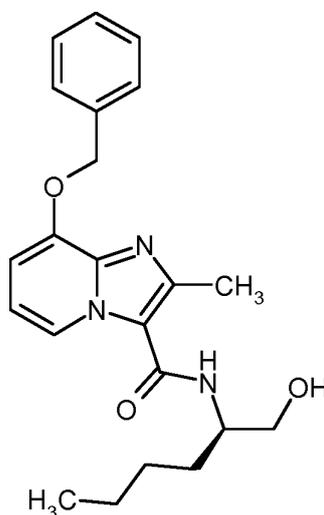
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,25 - 1,40 (m, 4H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,60 - 1,68 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; oculto por señal de DMSO), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,90 - 4,02 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

#### Instrucción de trabajo general 1: acoplamiento de amida con TBTU como reactivo de activación

En atmósfera de argón se dispuso un equivalente del ácido carboxílico que se iba a acoplar con 1,0 a 1,2 equivalentes de la amina que se iba a acoplar, así como 5 equivalentes de 4-metilmorfolina en diclorometano seco (por ejemplo, de 0,1 a 0,5 M con respecto al ácido que se iba a acoplar). Después se añadieron 1,1 equivalentes de TBTU y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se hubiera alcanzado la reacción completa del ácido carboxílico que se iba a acoplar (habitualmente después de 16 h a temperatura ambiente; analítica mediante EM-CL), la preparación se diluyó con diclorometano adicional y se trató mediante extracción. Un tratamiento por extracción ilustrativo consistía en el lavado con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (o como alternativa solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio), con agua, finalmente con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado posterior de la fase orgánica, por ejemplo, con sulfato de magnesio, filtración, así como concentración del filtrado. El residuo obtenido de este modo se purificó por ejemplo mediante cromatografía en columna (por ejemplo, Biotage Isolera con mezclas de diclorometano/metanol o ciclohexano/éster de etilo de ácido acético como eluyente) o mediante HPLC preparativa. El Ejemplo 16 describe una realización representativa de esta instrucción de trabajo general.

#### Ejemplo 16

8-(benciloxi)-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

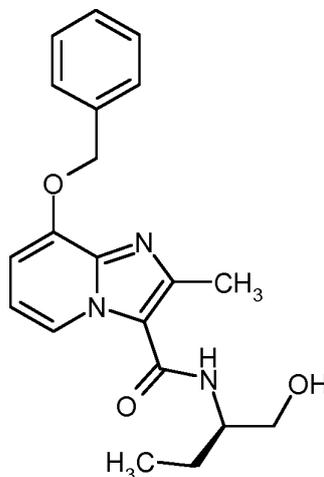


En atmósfera de argón se suspendieron 4 g (14,17 mmol) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico, 1,83 g (15,59 mmol) de (*R*)-(-)-2-aminohexanol y 7,166 g (70,85 mmol) de 4-metilmorfolina en 28 ml de diclorometano. Después se añadieron 5 g (15,59 mmol) de TBTU y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de 16 h, la preparación se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, con agua, así como con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró y el residuo obtenido se purificó a través de un cartucho de gel de sílice (eluyente diclorometano: metanol = 100:3). Después de concentrar las fracciones del producto se obtuvieron así 3,83 (71 % del valor teórico) de 8-(benciloxi)-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,84$  min

EM (IEpos):  $m/z = 381,2$  (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,29 - 1,69 (m, 6H), 2,59 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,34 - 7,52 (m, 6H), 8,49 (d, 1H).

Valor de rotación específico (589 nm, 20,1 °C,  $c = 0,55$  g/100 ml) en metanol: + 15,5 °

**Ejemplo 17**8-(benciloxi)-*N*-[(2*R*)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

5 La preparación se realizó de forma análoga a la instrucción de trabajo general 1 y el Ejemplo 16 partiendo de 4,00 g (14,17 mmol) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico. Se obtuvieron 3,52 g (56 % del valor teórico) del producto del título con una pureza del 80 %.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,71$  minEM (IEpos):  $m/z = 354,1$  (M+H)<sup>+</sup>

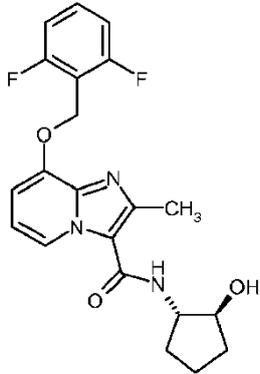
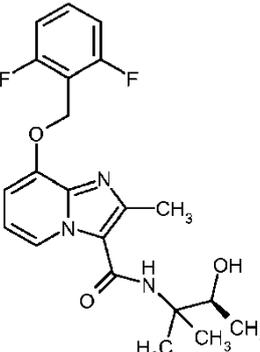
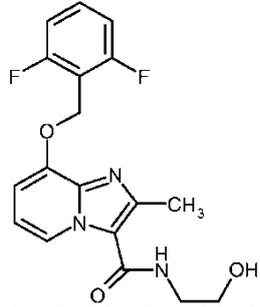
10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,93$  (t, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (t a, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,34 - 7,52 (m, 6H), 8,50 (dd, 1 H).

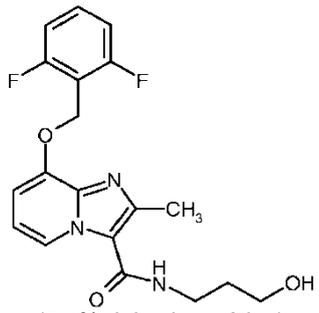
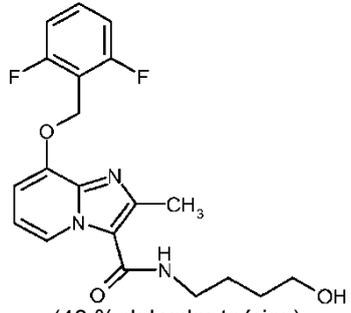
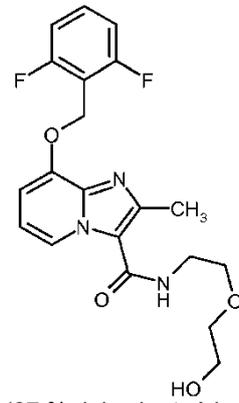
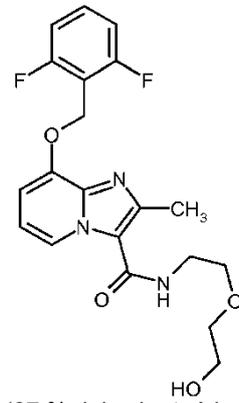
En analogía al Ejemplo 17 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 2 al haberse hecho reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en las condiciones de TBTU descritas (instrucción de trabajo general 1):

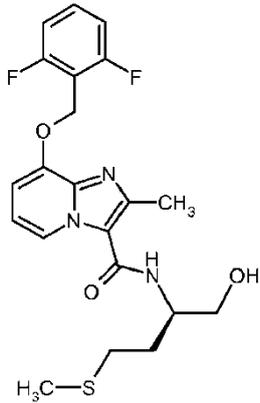
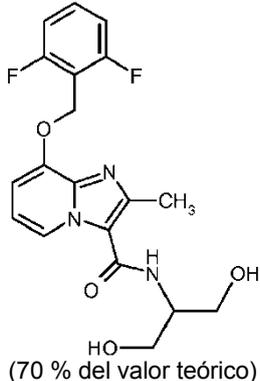
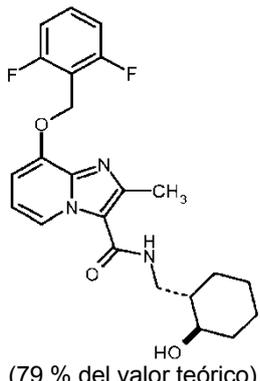
**Tabla 2:**

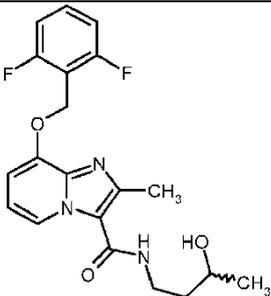
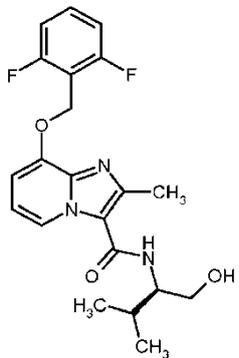
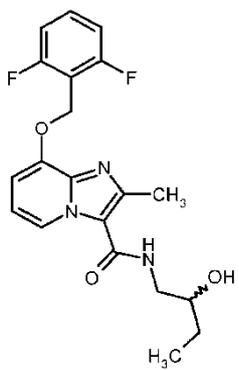
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
18	8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1-hidroxi-pentan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (59 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,80$ min EM (IEpos): $m/z = 404,1$ (M+H) <sup>+</sup>
19	8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-hidroxi-ciclopentil]-2-metil-imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,74$ min EM (IEpos): $m/z = 402,1$ (M+H) <sup>+</sup>

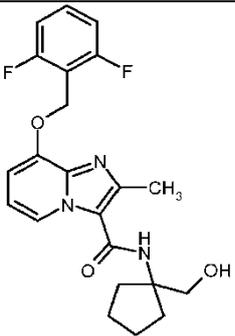
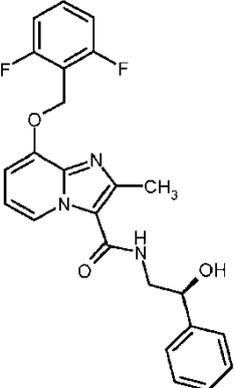
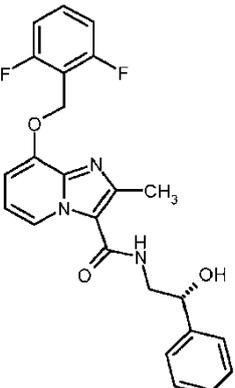
(continuación)

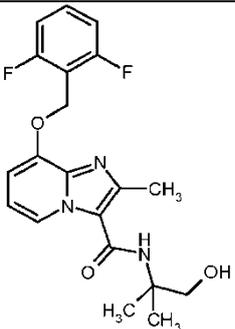
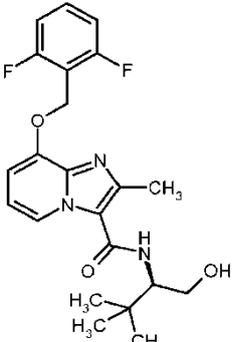
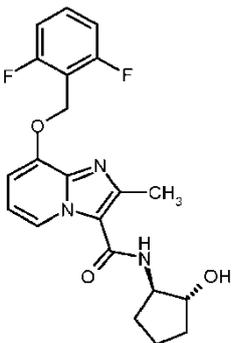
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(67 % del valor teórico)</p>	
<b>20</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(3S)-3-hidroxi-2-metilbutan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(22 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,82$ min EM (IEpos): $m/z = 404,1$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>21</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(46 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,29$ min EM (IEpos): $m/z = 362,1$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>22</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(3-hidroxi-propil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,67$ min EM (IEpos): $m/z = 376,2$ (M+H) <sup>+</sup>

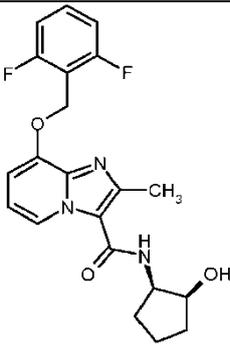
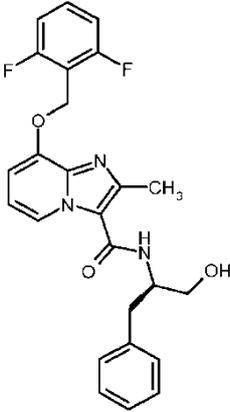
	 <p>(54 % del valor teórico)</p>	
<b>23</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(4-hidroxi-butil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(48 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,37$ min EM (IEpos): $m/z = 390,2$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>24</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(67 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,33$ min EM (IEpos): $m/z = 406,2$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>25</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-4-(metilsulfanil)butan-2-il]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(67 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,55$ min EM (IEpos): $m/z = 436,2$ (M+H) <sup>+</sup>

	 <p>H<sub>3</sub>C-S (54 % del valor teórico)</p>	
<b>26</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(70 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): Rt = 0,61 min EM (IEpos): m/z = 392,0 (M+H)<sup>+</sup></p>
<b>27</b>	<p>(rac)-trans-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2-hidroxiciclo-hexil)metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(79 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): Rt = 1,66 min</p> <p>EM (IEpos): m/z = 430,3 (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,95 - 1,25 (m, 4 H); 1,35 - 1,48 (m, 1 H); 1,52 - 1,85 (m, 4 H); 2,55 (s, 3 H); 3,18 - 3,22 (m, 1 H); 3,35 - 3,45 (m, 2 H); 4,82 (d, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 6,92 (t, 1 H); 7,00 (d, 1 H); 7,21 (t, 2 H); 7,56 (quint, 1 H); 7,81 (t, 1 H); 8,70 (d, 1 H).</p>
<b>28</b>	<p>(rac)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(3-hidroxi-butil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 2): Rt = 0,78 min</p> <p>EM (IEpos): m/z = 390,1 (M+H)<sup>+</sup></p>

	 <p>(78 % del valor teórico)</p>	RNM de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta = 1,11$ (d, 3 H); 1,53 - 1,70 (m, 2 H); 2,55 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 3,38 (c, 2 H); 3,68 - 3,78 (m, 1 H); 4,59 (d, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 6,92 (t, 1 H); 7,00 (d, 1 H); 7,23 (t, 2 H); 7,58 (quint, 1 H); 7,83 (t, 1 H); 8,65 (d, 1 H).
<b>29</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(81 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,79</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 404,2</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta = 0,92</math> (d, 3 H), 0,96 (d, 3 H), 1,92 (dc, 1 H); 2,55 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 3,48 - 3,58 (m, 2 H); 3,85 - 3,95 (m, 1 H); 4,63 (t, 1 H); 5,30 (s, 2 H); 6,92 (t, 1 H); 6,99 (d, 1 H); 7,21 (t, 2 H); 7,47 (d, 1 H), 7,58 (quint, 1 H); 8,54 (d, 1 H).</p>
<b>30</b>	<p>(rac)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(2-hidroxibutil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(45 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,75</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 390,2</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta = 0,90</math> (d, 3 H), 1,32 (sept., 1 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 4,78 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,58 (quint, 1 H), 7,70 (t, 1 H), 8,61 (d, 1 H).</p>
<b>31</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,82</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 416,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

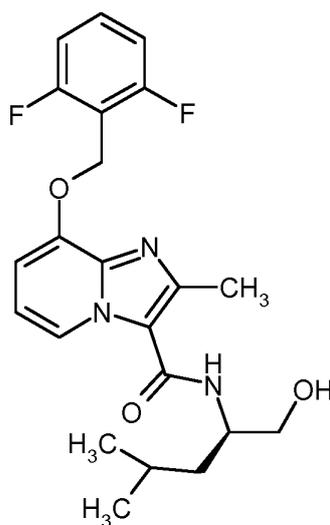
	 <p>(67 % del valor teórico)</p>	<p>RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta</math> = 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 1,69 - 1,78 (m, 4 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO), 3,61 (d, 2 H), 4,90 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,89 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,58 (quint, 1 H), 8,51 (d, 1 H).</p>
<b>32</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(61 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t</math> = 1,67 min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z</math> = 438,2 (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta</math> = 2,40 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 4,80 (dt, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,59 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,31 (t, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,58 (quint, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,61 (d, 1 H).</p>
<b>33</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(43 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,85 min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z</math> = 438,2 (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta</math> = 2,40 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 4,80 (dt, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,59 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,31 (t, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,58 (quint, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 8,61 (d, 1 H).</p>
<b>34</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t</math> = 1,49 min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z</math> = 390,1 (M+H)<sup>+</sup></p>

	 <p>(30 % del valor teórico)</p>	RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,38 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 3,51 (d, 2 H), 5,00 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,60 (d, 1 H).
<b>35</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(51 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 0,84 min</p> <p>EM (IEpos): m/z = 418,3 (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,99 (s, 9 H), 2,56 (s, 3 H), 3,45 - 3,53 (m, 1 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 3,95 (dt, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,50 (d, 1 H).</p>
<b>36</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(33 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 0,72 min</p> <p>EM (IEpos): m/z = 402,3 (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,60 - 1,76 (m, 2 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 4,80 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H).</p>
<b>37</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 3): R<sub>t</sub> = 1,47 min</p> <p>EM (IEpos): m/z = 402,2 (M+H)<sup>+</sup></p>

	 <p>(49 % del valor teórico)</p>	<p>RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta</math> = 1,43 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,90 (m, 2 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 4,08 - 4,18 (m, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 3 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,72 (d, 1 H).</p>
38	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(67 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t</math> = 1,67 min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z</math> = 452,2 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>): <math>\delta</math> = 2,34 (s, 3 H), 2,79 (dd, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 1 H), 4,89 (t, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 6,87 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 7 H), 7,53 - 7,64 (m, 2 H), 8,39 (d, 1 H).</p>

## Ejemplo 39

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



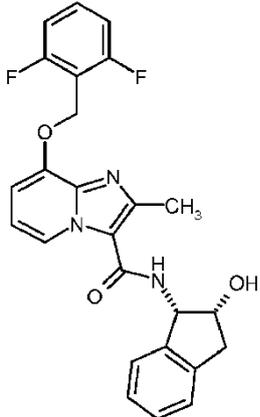
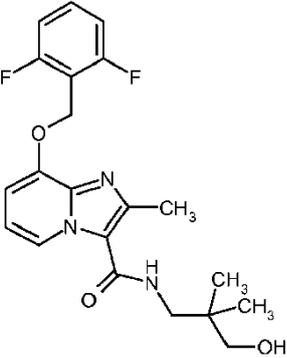
- 5 31 mg (0,1 mmol) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 14 mg (0,12 mmol, 1,2 equivalentes) de (2R)-2-amino-4-metilpentan-1-ol, 41 mg de TBTU (0,13 mmol, 1,3 equivalentes) y 20,2 mg (0,2 mmol, 2 equivalentes) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 400  $\mu\text{l}$  de DMF y se agitaron a TA durante una noche. El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtuvieron 26 mg (55 % del valor teórico).
- 10 EM-CL (Método 12):  $R_t$  = 0,89 min

EM (IEpos):  $m/z = 418,12 (M+H)^+$ 

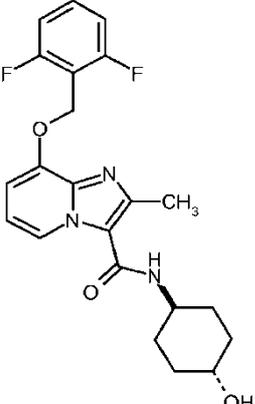
En analogía al Ejemplo 39 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 3 al haberse hecho reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en las condiciones descritas:

5

Tabla 3:

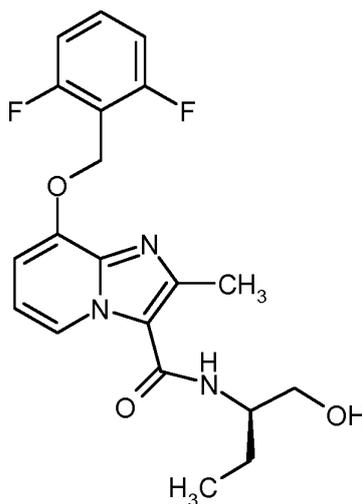
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
40	8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (82 % del valor teórico)	EM-CL (Método 12): $R_t = 0,95$ min EM (IEpos): $m/z = 450,20 (M+H)^+$
41	8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (30 % del valor teórico)	EM-CL (Método 12): $R_t = 0,86$ min EM (IEpos): $m/z = 404,14 (M+H)^+$
42	<i>(rac)</i> -8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -( <i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	EM-CL (Método 12): $R_t = 0,78$ min EM (IEpos): $m/z = 416,20 (M+H)^+$

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p data-bbox="635 763 890 786">(56 % del valor teórico)</p>	

**Ejemplo 43**

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



5

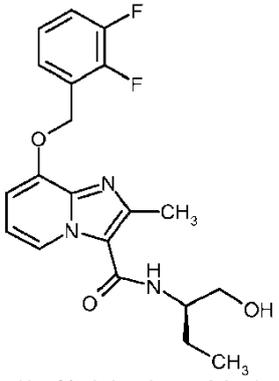
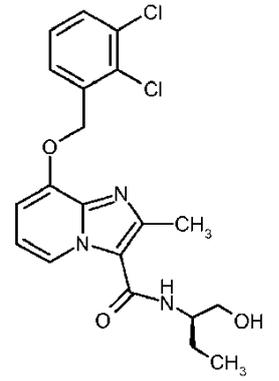
50 mg (0,190 mmol) de 8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, 43 mg (0,209 mmol) de bromuro de 2,6-difluorobencilo, 58 mg (0,418 mmol) de carbonato de potasio y 16 mg (0,095 mmol) de yoduro de potasio y se mezclaron con 1,3 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se calentó en el microondas durante 40 min a 120 °C. Después se decantó del sólido y el mismo se lavó todavía dos veces con etanol. Las soluciones combinadas se concentraron al alto vacío a 60 °C a sequedad y el residuo producido se purificó a través de HPLC preparativa (procedimiento 7). Se obtuvieron 52 mg (69 % del valor teórico) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,73$  min15 EM (IEpos):  $m/z = 390,1$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,94$  (t, 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,66-1,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 8,53 (d, 1H).

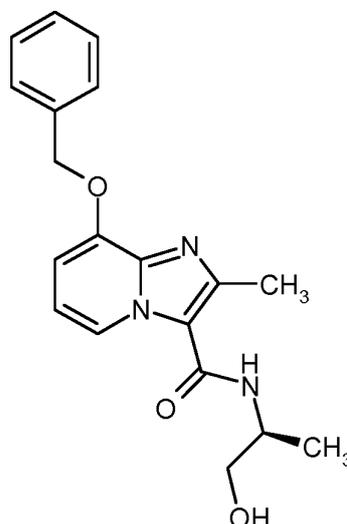
20 Los ejemplos de realización mostrados en la Tabla 4 se prepararon partiendo de 8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida mediante reacción con los correspondientes bromuros de bencilo disponibles en el mercado en analogía al compuesto del Ejemplo 43.

Tabla 4:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
44	<p>8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(64 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,76</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 390,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,94</math> (t, 3H), 1,40-1,54 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H), 8,53 (d, 1H).</p>
45	<p>8-[(2,3-diclorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxiбутан-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(61 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,88</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 422,0</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,94</math> (t, 3H), 1,40-7,54 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 1H), 4,75 (t, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H).</p>

**Ejemplo 46**

8-(benciloxi)-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



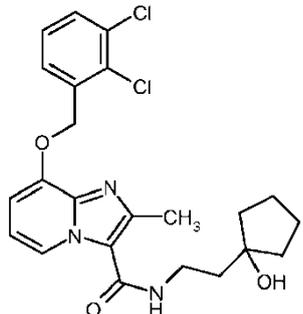
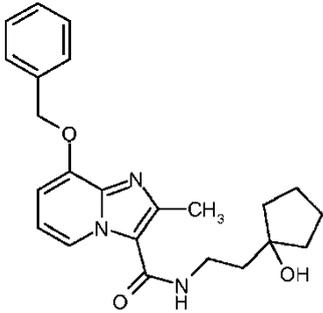
La preparación se realizó en analogía al Ejemplo 16 partiendo de 2,00 g (7,09 mmol) de ácido 8-(benciloxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 0,53 g (7,09 mmol) de L-alaninol. Se obtuvieron 1,65 g (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,66$  min

5 EM (IEpos):  $m/z = 340,1$  (M+H)<sup>+</sup>

Los ejemplos de realización mostrados en la Tabla 5 se prepararon partiendo de 8-hidroxi-*N*-[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida mediante reacción con los correspondientes bromuro de bencilo disponibles en el mercado

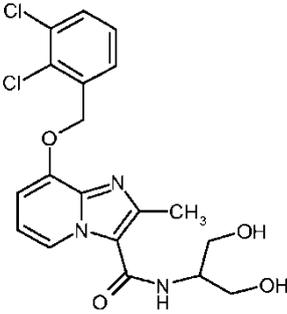
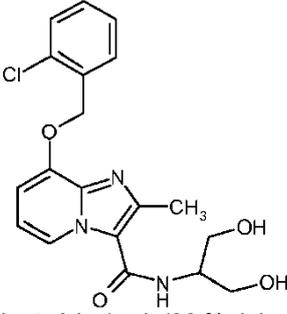
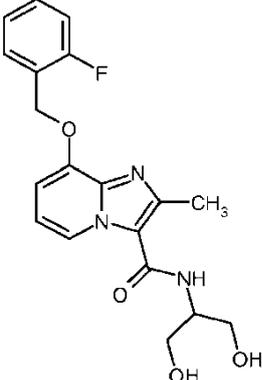
Tabla 5:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
47	8-[(2,3-diclorobencil)oxi]- <i>N</i> -[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (36 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,98$ min EM (IEpos): $m/z = 462,1$ (M+H) <sup>+</sup>
48	8-(benciloxi)- <i>N</i> -[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (37 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,82$ min EM (IEpos): $m/z = 394,2$ (M+H) <sup>+</sup>

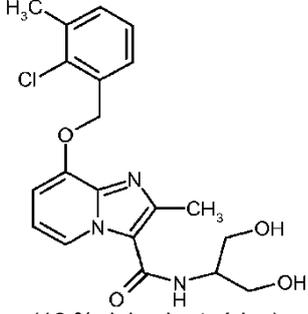
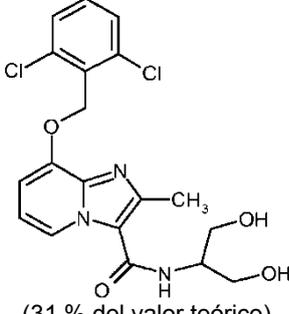
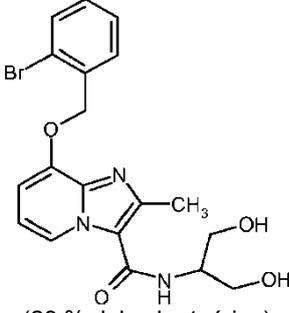
10

Los compuestos de ejemplo adicionales mostrados en la Tabla 6 se prepararon partiendo de *N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida mediante reacción con los correspondientes bromuros de bencilo disponibles en el mercado.

Tabla 6:

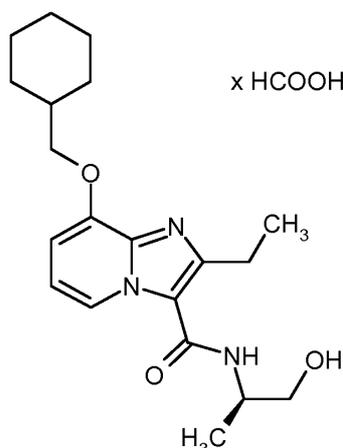
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
49	8-[(2,3-diclorobencil)oxi]- <i>N</i> -(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (49 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,77$ min EM (IEpos): $m/z = 424,0$ (M+H) <sup>+</sup>
50	8-[(2-clorobencil)oxi]- <i>N</i> -(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (9 % del valor teórico) od. (36 % del valor teórico)	EM-CL (Método 4): $R_t = 0,74$ min EM (IEneg): $m/z = 388,0$ (M+H) <sup>+</sup>
51	<i>N</i> -(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-8-[(2-fluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (11 % del valor teórico) o (47 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,61$ min EM (IEpos): $m/z = 374,0$ (M+H) <sup>+</sup>
52	8-[(2-cloro-3-metilbencil)oxi]- <i>N</i> -(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida	EM-CL (Método 4): $R_t = 0,80$ min

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(12 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): m/z = 404,0 (M+H) <sup>+</sup>
53	<p>8-[(2,6-diclorobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(31 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 4): R <sub>t</sub> = 0,79 min EM (IEpos): m/z = 424,0 (M+H) <sup>+</sup>
54	<p>8-[(2-bromobencil)oxi]-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(23 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 4): R <sub>t</sub> = 0,76 min EM (IEpos): m/z = 435,1 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 55**

Sal de ácido fórmico de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etil-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 12 mg (0,040 mmol) de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico en 750  $\mu$ l de DMSO se mezcló con 3,3 mg (0,044 mmol) de L-alaninol, 14 mg (0,044 mmol) de TBTU y 20 mg (0,198 mmol) de *N*-metilmorfolina y a continuación se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se purificó a través de HPLC preparativa (procedimiento 6) y se obtuvieron 12 mg (84 % del valor teórico) de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-etil-*N*-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como sal de ácido fórmico.

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,82$  min

EM (IEpos):  $m/z = 360,2$  (M+H)<sup>+</sup>

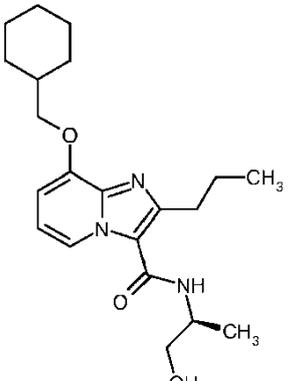
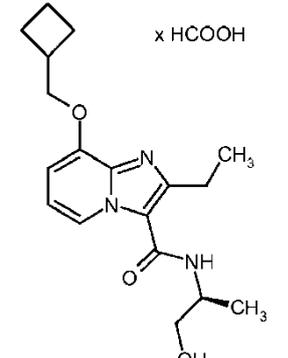
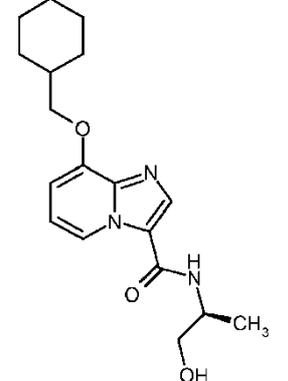
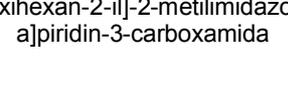
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,02 - 1,16$  (m, 2 H), 1,19 (d, 3 H), 1,22 - 1,34 (m, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 1,65 - 1,75 (m, 3 H), 1,85 - 1,89 (m, 3 H), 2,50 (cubierto parcialmente por señal de DMSO, s, 3 H), 2,91 (c, 2 H), 3,40 (dd, 1 H), 3,49 (dd, 1 H), 3,95 (d, 2 H), 4,05 (quint, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 8,15 (s a, 1 H, ácido fórmico); 8,44 (d, 1 H).

Los otros ejemplos de síntesis resumidos en la siguiente Tabla 7 se prepararon en analogía al Ejemplo 55, así como la instrucción de trabajo general 1 mediante reacción del correspondiente ácido carboxílico (véase anteriormente los intermedios de síntesis) con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en condiciones de TBTU.

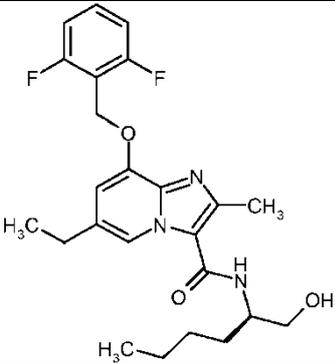
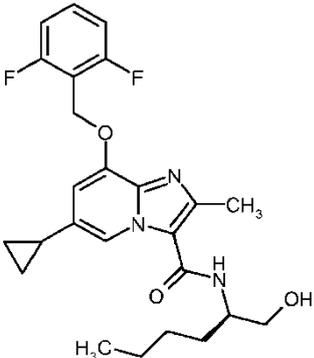
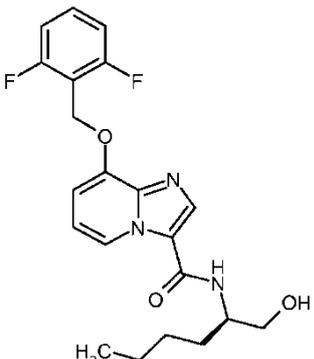
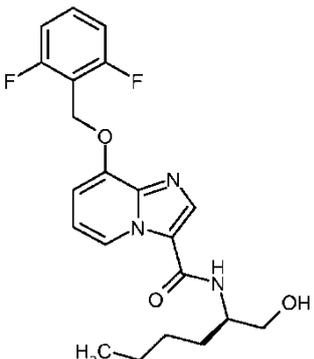
Tabla 7:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
56	8-(ciclohexilmetoxi)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-hidroxiopropan-2-il]-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida   (45 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 1,09$ min EM (IEpos): $m/z = 400,2$ (M+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ):  $\delta = 1,02 - 1,33$ (m, 6 H), 1,14 (d, 3 H), 1,65 - 1,71 (m, 3 H), 1,85 - 1,88 (m, 3 H), 3,33 - 3,41 (m 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H), 4,00 (d, 2 H), 4,04 (quint, 1 H), 4,85 (t, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H).
57	8-(ciclohexilmetoxi)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-hidroxiopropan-2-il]-2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,85$ min EM (IEpos): $m/z = 374,2$ (M+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ):

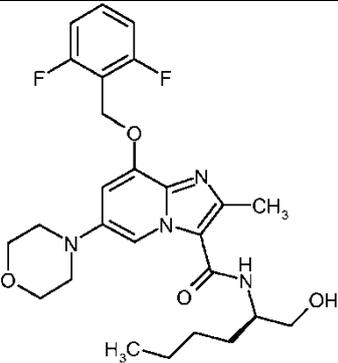
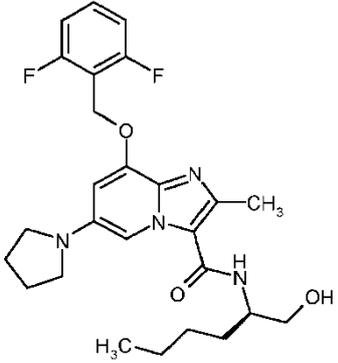
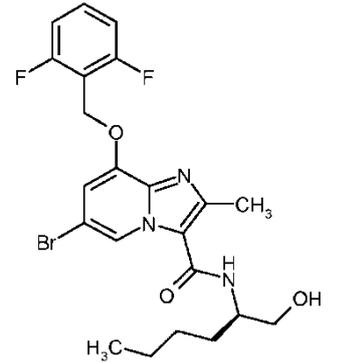
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(58 % del valor teórico)</p>	$\delta = 0,90$ (t, 3 H), 1,04 - 1,10 (m, 2 H), 1,16 (d, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 3 H), 1,65 - 1,75 (m, 5 H), 1,84 - 1,88 (m, 3 H), 2,87 (t, 2 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,45 - 3,53 (m, 1 H), 3,95 (d, 2 H), 4,05 (quint, 1 H), 4,80 (s a, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H).
58	<p>Sal de ácido fórmico de 8-(ciclobutilmetoxi)-2-etil-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(32 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,68</math> min            EM (IEpos): <math>m/z = 332,1</math> (M+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,16</math> (d, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 1,83 - 1,96 (m, 4 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 2,81 (quint, 1 H), 2,91 (c, 2 H), 3,40 (dd, 1 H), 3,49 (dd, 1 H), 4,05 (quint, 1 H), 4,14 (d, 2 H), 4,80 (a, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 8,18 (s a, ácido fórmico), 8,45 (d, 1 H).</p>
59	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(67 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,69</math> min            EM (IEpos): <math>m/z = 332,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
60	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etil-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> 	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,94</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 446,3</math> (M+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,89</math> (t, 3 H), 1,20 (t, 3 H), 1,25 - 1,40 (m, 4 H), 1,40 -</p>

(continuación)

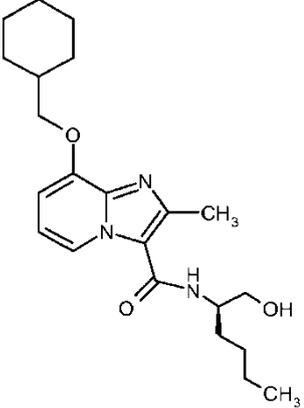
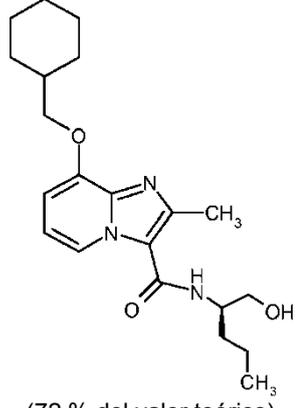
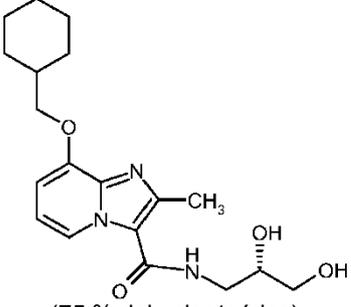
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p data-bbox="448 712 703 734">(55 % del valor teórico)</p>	1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,65 (c, 2 H), 3,45 - 3,53 (m, 2 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,40 (s, 1 H).
61	<p data-bbox="352 741 790 824">6-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="448 1211 699 1240">(70 % del valor teórico)</p>	<p data-bbox="826 741 1182 770">EM-CL (Método 2): <math>R_t = 1,08</math> min</p> <p data-bbox="826 824 1442 1016">EM (IEpos): <math>m/z = 458,1</math> (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,72</math> (c, 2 H), 0,89 (t, 3 H), 0,95 (c, 2 H), 1,22-1,40 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,98 (quint., 1 H), 2,47 (s, 3 H), 3,40 - 3,51 (m, 2 H), 3,94 - 4,02 (m, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,40 (s, 1 H).</p>
62	<p data-bbox="352 1247 790 1330">8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="448 1711 699 1742">(59 % del valor teórico)</p>	<p data-bbox="826 1247 1182 1276">EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,92</math> min</p> <p data-bbox="826 1330 1442 1523">EM (IEpos): <math>m/z = 404,2</math> (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,84</math> (t, 3 H), 1,22-1,40 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,00 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 9,12 (d, 1 H).</p>
63	<p data-bbox="352 1749 790 1832">8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p> 	<p data-bbox="826 1749 1182 1778">EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,88</math> min</p> <p data-bbox="826 1832 1410 1912">EM (IEpos): <math>m/z = 503,3</math> (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,89</math> (t, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1</p>

(continuación)

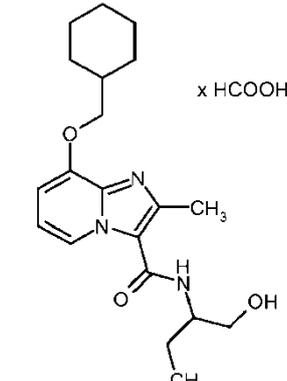
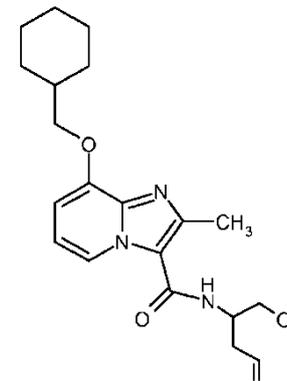
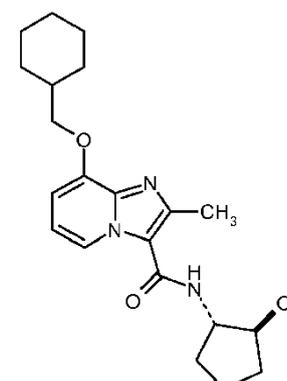
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(55 % del valor teórico)</p>	<p>H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 3,03 - 3,07 (m, 4 H), 3,38 - 3,52 (m, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,59 (quint, 1 H), 8,09 (s, 1 H).</p>
<b>64</b>	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(30 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,97</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 487,3</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,87</math> (t, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 1,96 - 2,03 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 4 H), 3,38 - 3,52 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,23 (d, 1 H), 7,59 (quint, 1 H), 7,81 (s, 1 H).</p>
<b>65</b>	<p>6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(84 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 1,13</math> min</p> <p>EM (IEpos): <math>m/z = 496,2/498,2</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 0,87</math> (t, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H; oculto por señal de DMSO), 3,38 - 3,52 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 4,75 (t, 1 H),</p> <p>5,32 (s, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 8,71 (s, 1 H).</p>

Los ejemplos de realización resumidos en la siguiente Tabla 8 se prepararon mediante reacción de ácido 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en las condiciones de TBTU (véase también instrucción de trabajo general 1).

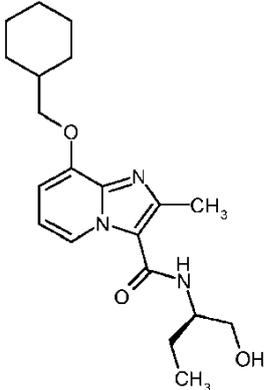
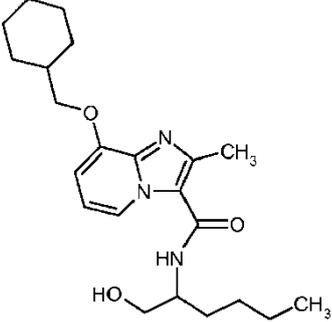
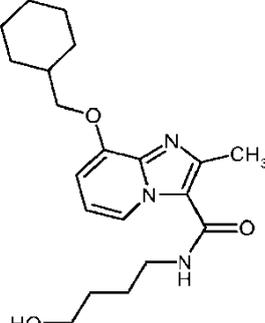
Tabla 8:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
66	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(72 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,94</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 388,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
67	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-hidroxipentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(72 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,69</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 374,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
68	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-2,3-dihidroxiopropil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(75 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,43</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 362,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

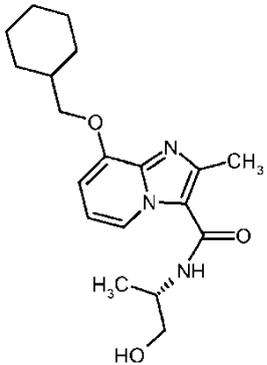
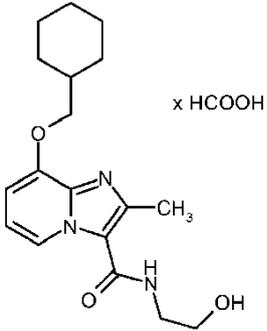
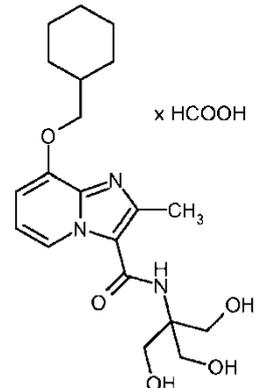
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
69	<p>Formiato de (<i>rac</i>)-8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(1-hidroxibutan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(63 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,62</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 360,2</math> (M+H-HCOOH)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta = 0,92</math> (t, 3H), 1,0-1,15 (m, 2H), 1,15-1,36 (m, 3H), 1,4-1,55 (m, 1H), 1,6-1,78 (m, 4H), 1,8-1,92 (m, 3H), 2,52 (s, parcialmente oculto por señal de DMSO), 3,45, 3,50 (2m, 2x1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,76-4,85 (m a, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 12,7 (s a, 1H).</p>
70	<p>(<i>rac</i>)-8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(1-hidroxipent-4-en-2-il)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(70 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,65</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 372,2</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
71	<p>(<i>rac</i>)-8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[trans-2-hidroxiciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(69 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,82</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 372,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
72	8-(ciclohexilmetoxi)- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1-	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,57$ min

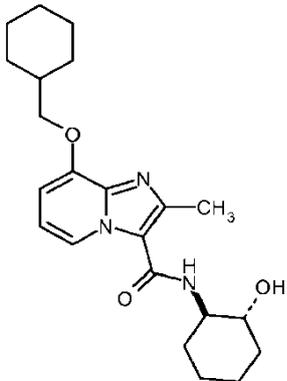
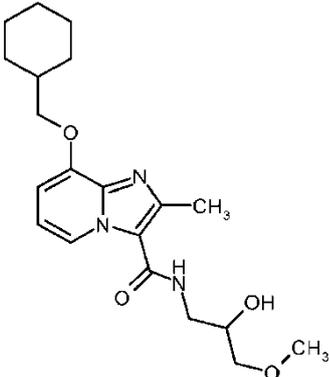
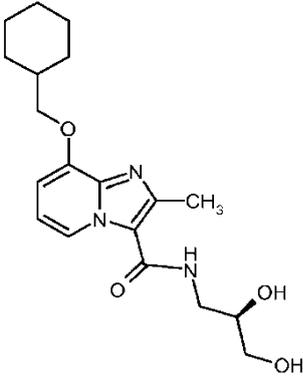
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	<p>hidroxibutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(74 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): m/z = 360,2 (M+H) <sup>+</sup>
73	<p>(<i>rac</i>)-8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(1-hidroxihexan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(18 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): R <sub>t</sub> = 1,63 min EM (IEpos): m/z = 388,3 (M+H) <sup>+</sup>
74	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(4-hidroxi-butil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(9 % del valor teórico) se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): R <sub>t</sub> = 1,44 min EM (IEpos): m/z = 360,3 (M+H) <sup>+</sup>
75	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1-hidroxi-propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 3): R <sub>t</sub> = 1,49 min

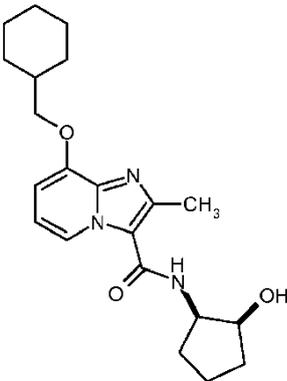
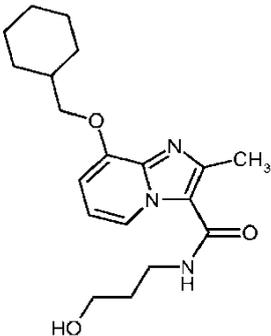
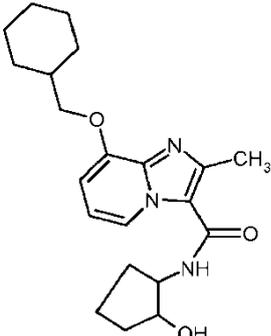
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(82 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): $m/z = 346,1 (M+H)^+$
76	<p>Formiato de 8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(2-hidroxiethyl)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>x HCOOH</p> <p>(67 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,76$ min  EM (IEpos): $m/z = 332,1 (M+H)^+$ RNM de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1,0-1,35$ (m, 5H), 1,61-1,90 (m, 6H), 2,52 (s, oculto parcialmente por señal de DMSO), 3,36 (c, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,78 (s a, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 12,8 (s a, 1H).
77	<p>Formiato de 8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>x HCOOH</p> <p>(41 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 2): $R_t = 0,83$ min EM (IEpos): $m/z = 392,2 (M+H-HCO_2H)^+$  RNM de $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1,0-1,15$ (m, 2H), 1,15-1,38 (m, 3H), 1,6-1,78 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,7 (s, 6H), 3,95 (d, 2H), 4,85 (s a, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 11,5 (s a, 1H).
78	<p>(<i>rac</i>)-8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(<i>trans</i>)-2-hidroxiciclohexil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,61$ min EM (IEpos): $m/z = 386,2 (M+H)^+$

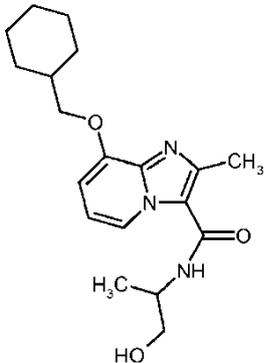
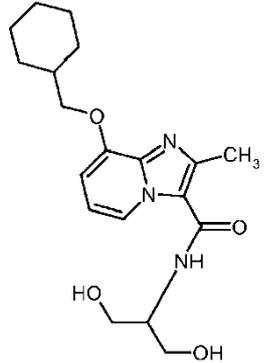
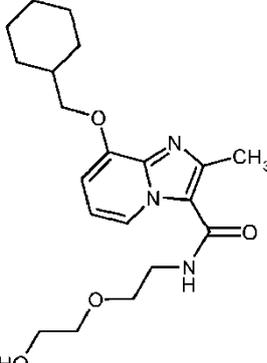
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(20 % del valor teórico)</p>	
79	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(78 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,53$ min EM (IEpos): $m/z = 376,2$ (M+H) <sup>+</sup>
80	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(71 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): $R_t = 1,43$ min EM (IEpos): $m/z = 362,1$ (M+H) <sup>+</sup>
81	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[cis-2-hidroxiciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,87$ min

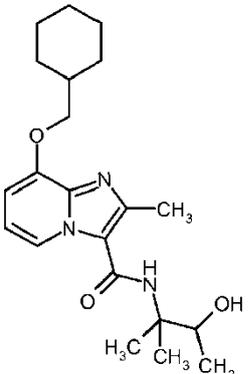
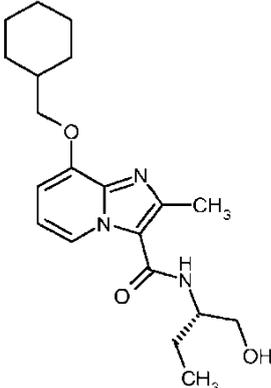
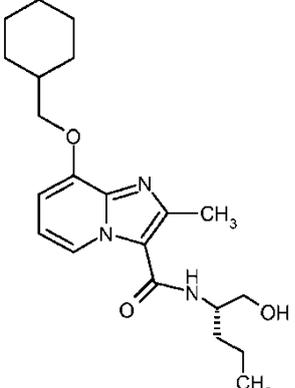
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(70 % del valor teórico)</p>	EM (IEpos): $m/z = 372,1$ (M+H) <sup>+</sup>
82	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(3-hidroxipropil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(2 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,42$ min EM (IEpos): $m/z = 346,3$ (M+H) <sup>+</sup>
83	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(2-hidroxiciclopentil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(21 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,47$ min EM (IEpos): $m/z = 372,3$ (M+H) <sup>+</sup>
84	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,42$ min

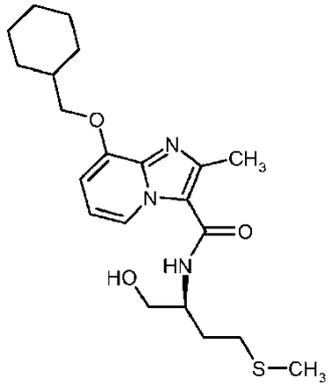
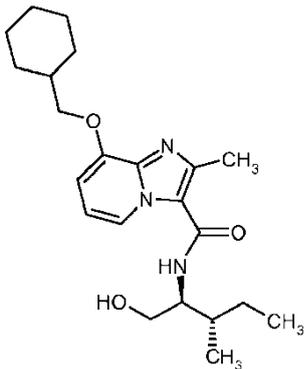
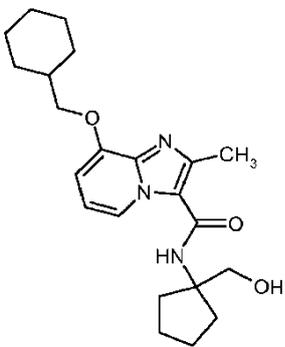
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(14 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM (IEpos): m/z = 346,3 (M+H) <sup>+</sup>
85	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 2): R <sub>t</sub> = 0,81 min  EM (IEpos): m/z = 362,2 (M+H) <sup>+</sup>
86	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(54 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 2): R <sub>t</sub> = 0,87 min  EM (IEpos): m/z = 376,2 (M+H) <sup>+</sup>
87	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-(3-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 1): R <sub>t</sub> = 0,91 min EM (IEpos): m/z = 374,1 (M+H) <sup>+</sup>

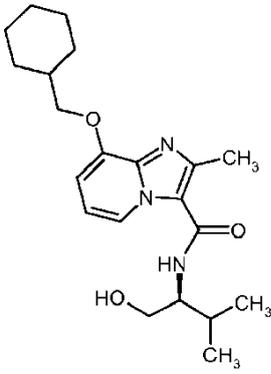
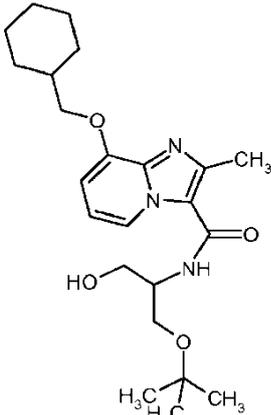
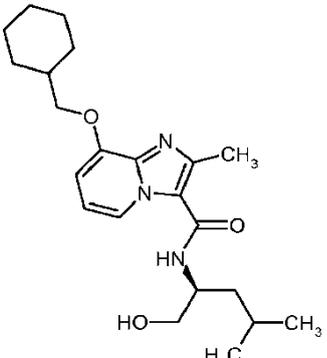
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(40 % del valor teórico, pureza del 88 %)</p>	RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1,0-1,09 (m, 1H), 1,1 (d, 1H), 1,15-1,35 (m, 3H), 1,35 (d, 6H), 1,61-1,09 (m, 6H), 2,51 (s, oculto parcialmente por señal de DMSO), 3,88 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 8,58 (d, 1H).
88	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(2S)-1-hidroxi-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(74 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): R <sub>t</sub> = 1,57 min EM (IEpos): m/z = 360,2 (M+H) <sup>+</sup>
89	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(2S)-1-hidroxi-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(81 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 3): R <sub>t</sub> = 1,69 min EM (IEpos): m/z = 374,2 (M+H) <sup>+</sup>
90	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(2S)-1-hidroxi-4-(metilsulfanil)butan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 5): R <sub>t</sub> = 1,53 min

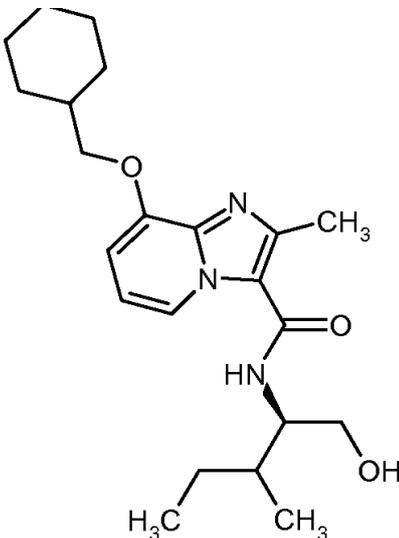
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(27 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM (IEpos): $m/z = 406,3 (M+H)^+$
91	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>,3<i>S</i>)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(41 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,58 \text{ min}$ EM (IEpos): $m/z = 388,3 (M+H)^+$
92	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(27 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,56 \text{ min}$  EM (IEpos): $m/z = 386,3 (M+H)^+$
93	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,53 \text{ min}$

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(23 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM (IEpos): $m/z = 374,3$ (M+H) <sup>+</sup>
94	<p><i>N</i>-(1-<i>tert</i>-butoxi-3-hidroxiopropan-2-il)-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(33 % del valor teórico) se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,62$ min  EM (IEpos): $m/z = 418,3$ (M+H) <sup>+</sup>
95	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(23 % del valor teórico) se usó DMSO como disolvente</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,60$ min  EM (IEpos): $m/z = 388,3$ (M+H) <sup>+</sup>
96	<p>8-(ciclohexilmetoxi)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>	EM-CL (Método 5): $R_t = 1,60$ min

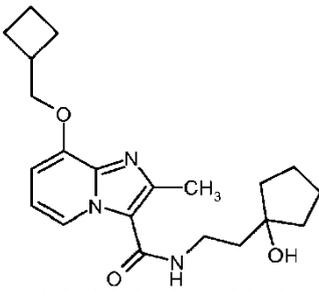
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(43 % del valor teórico) Se usó DMSO como disolvente</p>	EM (IEpos): $m/z = 388,3 (M+H)^+$

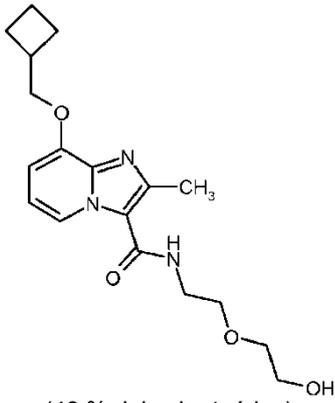
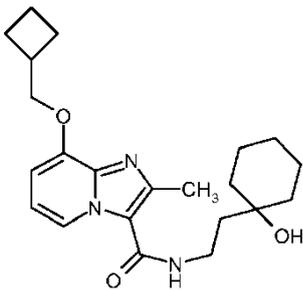
Los demás ejemplos de realización resumidos en la siguiente Tabla 9 se prepararon mediante reacción de ácido 8-(ciclobutilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en condiciones de TBTU.

5

Tabla 9:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
97	<p>8-(ciclobutilmetoxi)-N-[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(48 % del valor teórico)</p>	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,82 \text{ min}$ EM (IEpos): $m/z = 372,2 (M+H)^+$

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
98	8-(ciclobutilmetoxi)- <i>N</i> -[2-(2-hidroxi)etil]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (49 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,65$ min EM (IEpos): $m/z = 348,1$ (M+H) <sup>+</sup>
99	8-(ciclobutilmetoxi)- <i>N</i> -[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida  (61 % del valor teórico)	EM-CL (Método 2): $R_t = 0,98$ min EM (IEpos): $m/z = 386,2$ (M+H) <sup>+</sup>

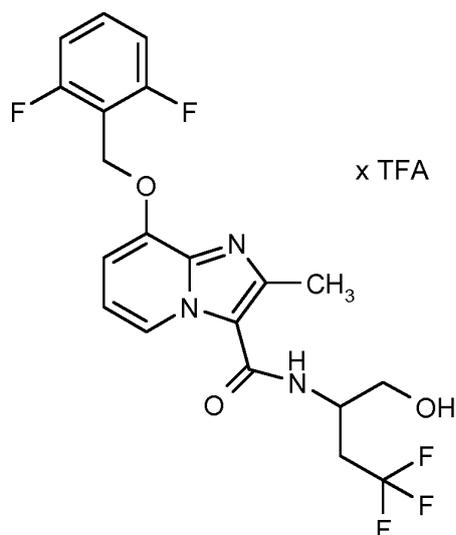
**Instrucción de trabajo representativa 2****Formación de amida usando TBTU como reactivo de acoplamiento (Variante B)**

- 5 1 equivalente del ácido carboxílico que se iba a acoplar, 1,1 – 1,5 equivalentes de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo (TBTU) y 3-6 equivalentes de 4-metilmorfolina se dispusieron en DMF o diclorometano (aproximadamente 0,1-0,2 M con respecto al ácido carboxílico que se iba a acoplar) y a continuación se añadieron de 1,1 a 1,5 equivalentes de la amina que se iba a acoplar y se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

- 10 El tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción: la solución de reacción se mezcló con agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 0,5-1,0 h, se filtró y se lavó bien con agua y se secó durante una noche al alto vacío. Como alternativa, la mezcla en bruto de reacción se concentró directamente y se continuó purificando mediante HPLC preparativa y se secó durante una noche al alto vacío.

**Ejemplo 100**

- 15 Trifluoroacetato 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



54 mg (0,17 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 59 mg (0,19 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo (TBTU) y 85 mg (0,84 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 1,0 ml de diclorometano. Después de 10 min a TA se añadieron 27 mg (0,19 mmol) de 2-amino-4,4,4-trifluorobutano-1-ol y se agitaron durante noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró mediante evaporación y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título (49 % del valor teórico, pureza del 96 %).

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,82$  min

10 EM (IEpos):  $m/z = 444$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

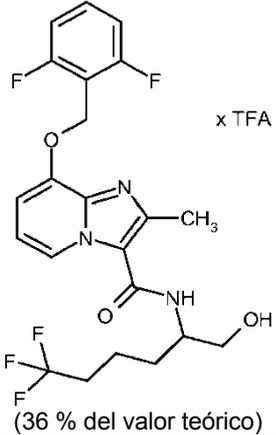
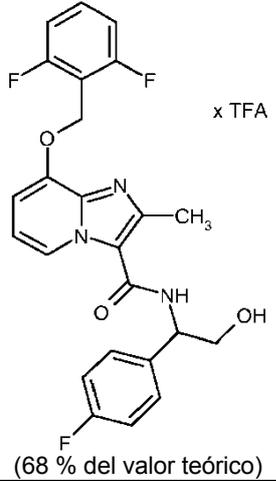
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,50$  (s, 3H), 2,55-2,72 (m, 2H), 3,38-3,62 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,10-7,38 (m, 4H), 7,60 (quint, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H).

15 En analogía al compuesto del Ejemplo 100 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 10 al haberse hecho reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado de DMF o diclorometano en las condiciones de reacción descritas en la instrucción de trabajo representativa 2:

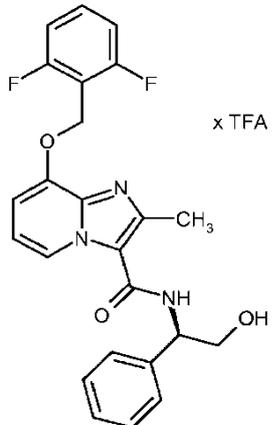
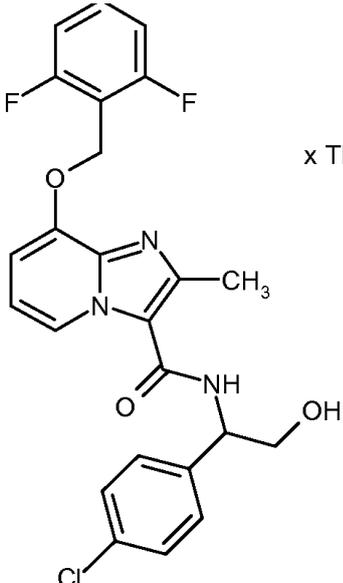
Tabla 10:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
101	Trifluoroacetato de <i>rac</i> -8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil- <i>N</i> -(5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida  (71 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,85$ min EM (IEpos): $m/z = 458$ (M-TFA+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 1,69$ -1,79 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,46-3,60 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,38 (s a, 1H), 7,60 (quint, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H).

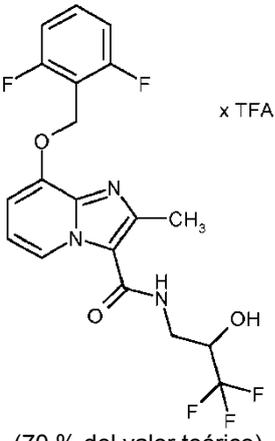
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
102	<p>Trifluoroacetato de <i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(6,6,6-trifluoro-1-hidroxihexan-2-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(36 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,88</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 472</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,51-1,79</math> (m, 4H), 2,19-2,40 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,35 (s a, 1H), 7,60 (quint, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H).</p>
103	<p>Trifluoroacetato de <i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiel]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(68 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,86</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 456</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,61</math> (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 5,10 (c, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,00-7,32 (m, 6H), 7,48 (dd, 2H), 7,59 (quint, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H).</p>
104	<p>Trifluoroacetato de <i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-fenilet]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>	<p>EM-CL (Método 2): <math>R_t = 0,94</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 456</math> (M-TFA+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p>

(continuación)

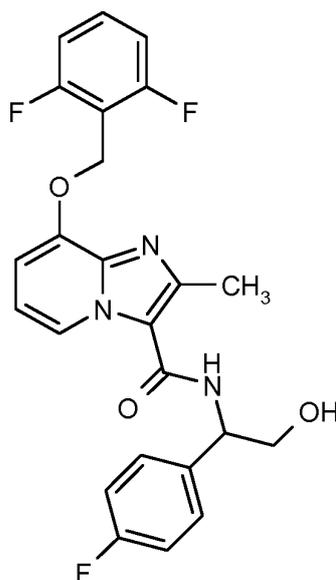
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(70 % del valor teórico)</p>	$\delta$ = 2,61 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 5,11 (c, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,33 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (quint, 1H), 8,48-8,61 (m, 2H).
105	<p>Trifluoroacetato de <i>rac-N</i>-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(49 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t</math> = 1,85 min            EM (IEpos): <math>m/z</math> = 472 (M-TFA+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta</math> = 2,61 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 5,10 (c, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,15-7,28 (m, 3H), 7,31-48 (m, 4H), 7,60 (quint, 1H), 8,52-8,63 (m, 2H).</p>
106	<p>Trifluoroacetato de <i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida-</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,82 min            EM (IEpos): <math>m/z</math> = 430 (M-TFA+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(70 % del valor teórico)</p>	$\delta = 2,50$ (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,60 (s a, 1H), 7,15-7,28 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 7,60 (quint, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H).

**Ejemplo 107**

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

112 mg del Ejemplo 103 se disolvieron en diclorometano y algunas gotas de metanol y se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, así como con agua. La fase orgánica se concentró (98 mg) y se separó mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

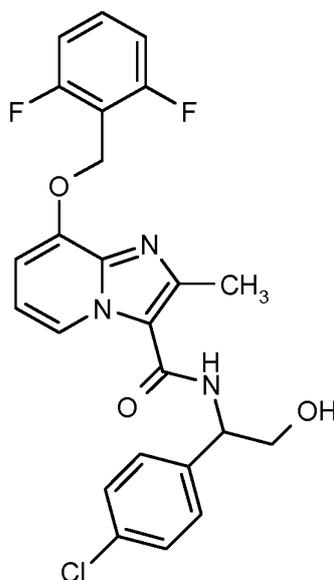
10

Rendimiento: 44 mg (99 % de pureza, >99 % ee)

Enantiómero B:  $R_t = 22,01$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 108**

15 *ent*-*N*-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



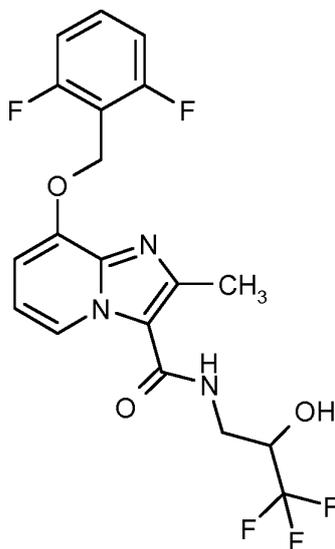
83 mg del ejemplo 105 se disolvieron en éster de etilo de ácido acético y se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, así como con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró (53 mg) y se separó mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: 13 mg (99 % de pureza, >99 % ee)

Enantiómero A:  $R_t$  = 6,44 min [Chiralpak OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 235 nm].

#### 10 **Ejemplo 109**

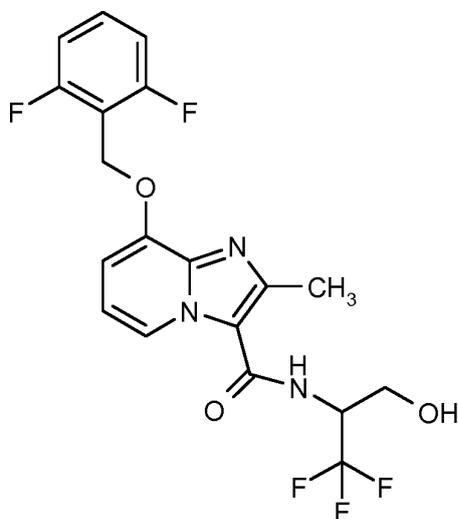
*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



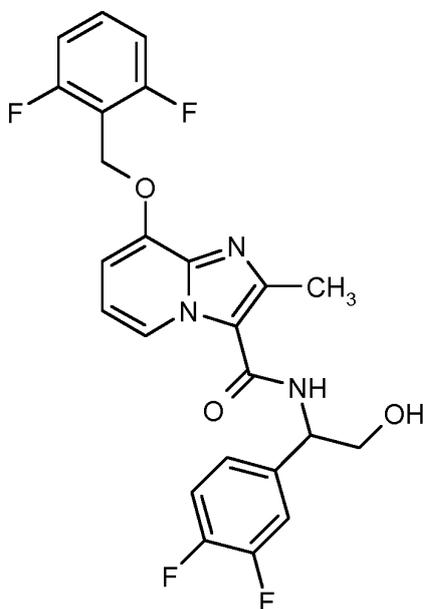
108 mg del Ejemplo 106 se disolvieron en diclorometano y algunas gotas de metanol y se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, así como con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró (73 mg) y se separó mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm].

Rendimiento: 31 mg (99 % de pureza, >98.5 % de ee)

20 Enantiómero B:  $R_t$  = 6,50 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 235 nm].

**Ejemplo 110***rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

50 mg (0,16 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico, 55 mg (0,17 mmol)  
 5 de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 79 mg (0,79 mmol) de 4-metilmorfolina se  
 dispusieron en 1,0 ml de diclorometano. Después de 10 min a TA se añadieron 28 mg (0,17 mmol) de 2-amino-4,4,4-  
 trifluorobutan-1-ol y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadió 1 ml de DMF y 50  
 mg (0,39 mmol) de 2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol y se agitó durante 8 h a 50 °C. Se añadieron de nuevo 50 mg  
 10 (0,39 mmol) de 2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol y se agitó durante 0,5 h a 80 °C en el microondas. A continuación,  
 se añadieron de nuevo 50 mg (0,39 mmol) de 2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol y se agitó durante 1 h a 80 °C en el  
 microondas. La solución de reacción se concentró mediante evaporación y se purificó mediante HPLC preparativa  
 (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Todas las fracciones que  
 contenían producto se combinaron y se concentraron mediante evaporación. El residuo se disolvió en diclorometano y  
 se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título  
 15 (25 % del valor teórico, pureza del 100 %).

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,85$  minEM (IEpos):  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,50$  (s, 3H), 3,70-3,86 (m, 2H), 4,78-4,88 (m, <sup>1</sup>H), 5,28 (t, 1H), 5,32 (s, 2H),  
 6,98 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,60 (quint, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,50 (d, 1 H).
**20 Ejemplo 111***rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietil]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

100 mg (0,31 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 111 mg (0,35 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 159 mg (1,57 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 2,0 ml de diclorometano. Después de 10 min a TA se añadieron 142 mg (0,35 mmol) de 2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etanol y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró mediante evaporación y se mezcló con acetonitrilo/agua. Se produjo un precipitado que se filtró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano:THF = 10,1 -> 5:1). Las fracciones de producto combinadas se agitaron después de la concentración por evaporación con acetonitrilo y el sólido se filtró y se lavó con metanol. Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título (26 % del valor teórico, pureza del 95 %). Del filtrado se precipitó después de cierto tiempo de nuevo sólido; se obtuvieron de nuevo 5 mg del compuesto del título (3,3 % del valor teórico, pureza del 99 %).

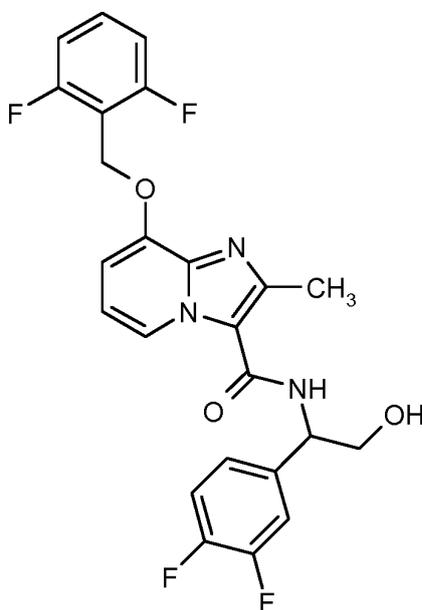
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,91$  min

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

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,59$  (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 5,04-5,13 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,39 (c, 1H), 7,42-7,53 (m, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

### 15 Ejemplo 112

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



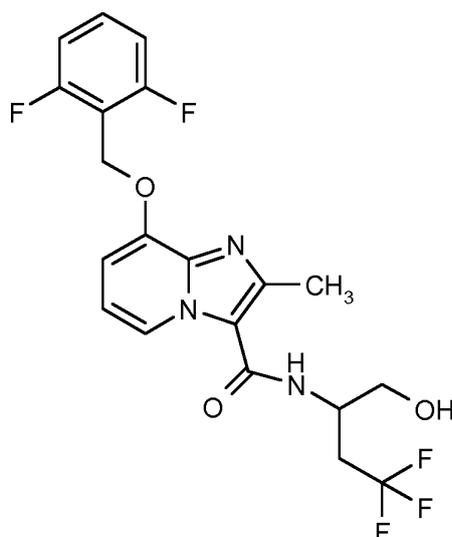
Mediante separación preparativa en fase quiral como el Ejemplo 111 (130 mg) se separaron los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 25 % de iso-hexano, 75 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 45 °C, detección: 220 nm]. Las fracciones de producto se concentraron y se recogieron de nuevo en agua/acetonitrilo y se liofilizaron.

Rendimiento: 18 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)

Enantiómero B:  $R_t = 9,32$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 25 % de iso-hexano, 75 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

### Ejemplo 113

*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 (1,04 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 399 mg (1,24 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 524 mg (5,18 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 6,6 ml de DMF. Después de 10 min a TA se añadieron 371 mg (1,56 mmol, pureza aproximadamente del 60 %) de 2-amino-4,4,4-ol y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con aproximadamente 200 ml de agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 30 min, se filtró y se lavó bien con agua y secó durante una noche al alto vacío. Se obtuvieron 439 mg del compuesto del título (96 % del valor teórico, pureza del 100 %).

EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,62$  min

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

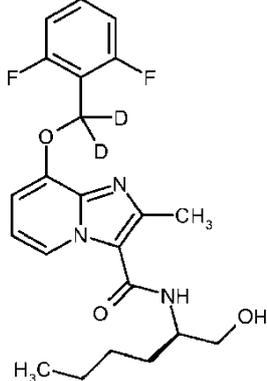
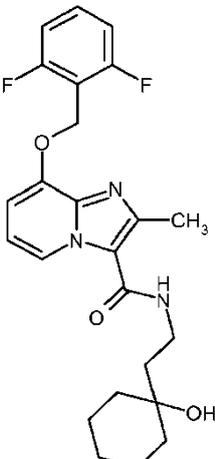
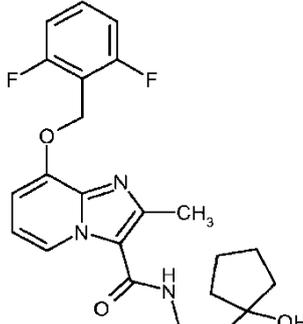
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,50$  (s, 3H), 2,55-2,72 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 5,12 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

En analogía al Ejemplo 113 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 11 al haberse hecho reaccionar ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas en DMF o diclorometano en las condiciones de reacción descritas en la instrucción de trabajo representativa 2.

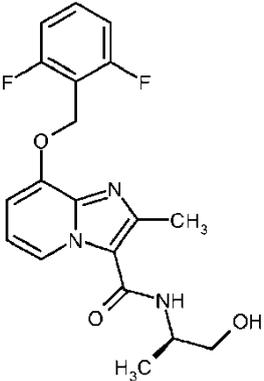
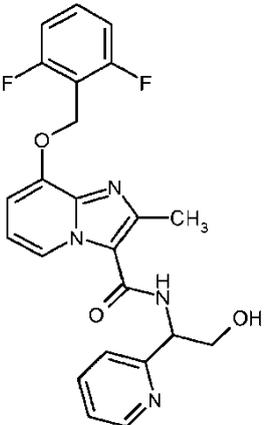
Tabla 11:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
114	<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	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,88$ min EM (IEpos): $m/z = 472$ (M+H) <sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):  $\delta = 1,51$ -1,79 (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).

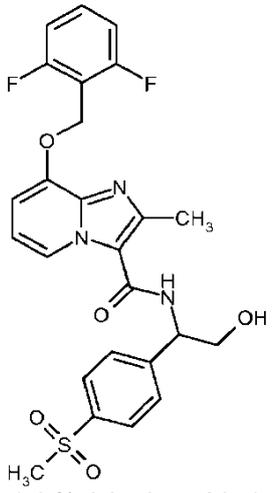
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
115	<p>8-[[[(2,6-difluorofenil)(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)metil]oxi]-N-[(2<i>R</i>)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(90 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 3): <math>R_t = 1,66</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 420</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,22-1,51 (m, 5H), 1,59-1,70 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,39-3,54 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,74 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,52 (d, 1H).</p>
116	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(46 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,91</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 444</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,20</math>-1,63 (m, 10H), 1,68 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quintett, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,69 (d, 1H).</p>
117	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p> 	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,84</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 430</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,43</math>-1,76 (m, 8H), 1,78 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 4,31 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quintett, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,69 (d, 1H).</p>

(continuación)

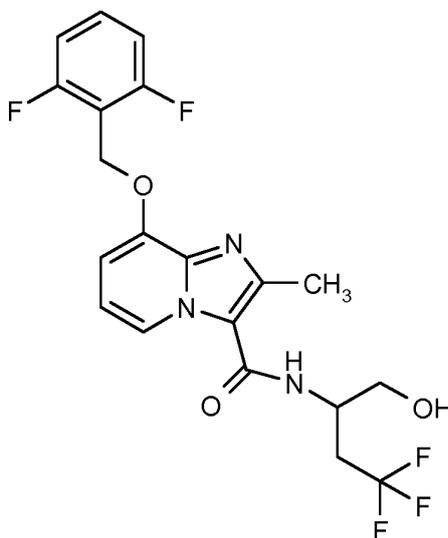
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
118	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(83 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,68</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 376</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,18</math> (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,37-3,54 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,58 (d, 1H).</p>
119	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(93 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,72</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 439</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 2,62</math> (s, 3H), 3,75-3,88 (m, 2H), 5,01 (t, 1H), 5,19 (c, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19-7,32 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (quintett, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).</p>
120	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-hidroxi-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etil}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>	<p>EM-CL (Método 2): <math>R_t = 0,87</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 516</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(58 % del valor teórico)</p>	$\delta = 2,62$ (s, 3H), $3,22$ (s, 3H), $3,74$ (t, 2H), $5,10-5,19$ (m, 2H), $5,31$ (s, 2H), $6,90$ (t, 1H), $7,01$ (d, 1H), $7,22$ (t, 2H), $7,59$ (quintett, 1H), $7,69$ (d, 2H), $7,90$ (d, 2H), $8,26$ (d, 1H), $8,53$ (d, 1H).
<p><sup>1)</sup> Tratamiento y purificación: la mezcla se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético, fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó a través de un cartucho de gel de sílice (eluyente: diclorometano:metanol = 40:1 -&gt; 10:1).</p> <p><sup>2)</sup> El producto bruto obtenido se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano:etanol = 20:1).</p>		

**Ejemplo 121**

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 113 (148 mg) se separó en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 15 ml/min; 25 °C; detección: 220 nm].

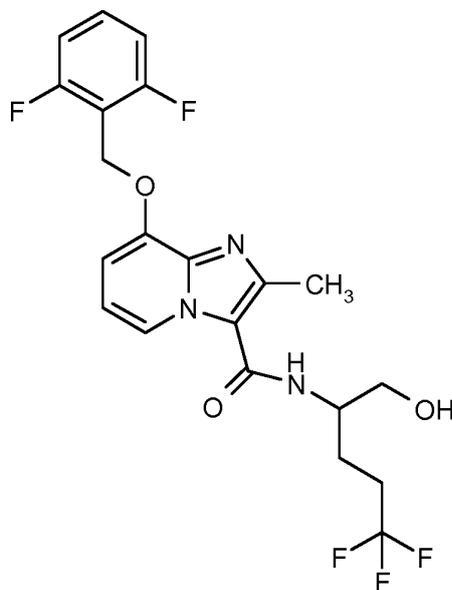
Rendimiento: 64 mg (98 % de pureza, >99 % de ee)

10 Enantiómero B:  $R_t = 9,71$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 235 nm].

**Ejemplo 122**

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

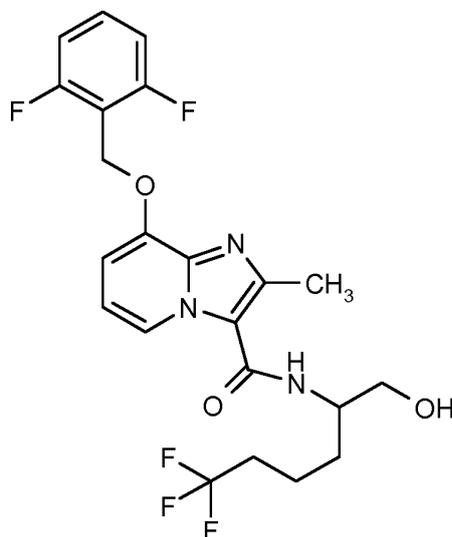
(enantiómero B)



- Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 101 (93 mg) se separó en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].
- 5 Rendimiento: 36 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)
- Enantiómero B:  $R_t$  = 8,38 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}$ C; detección: 235 nm].

**Ejemplo 123**

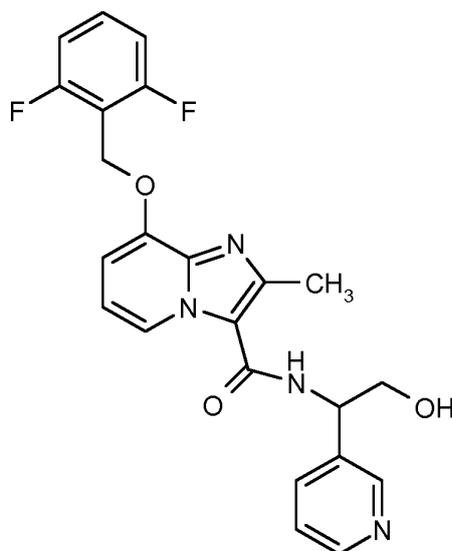
- 10 *ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(6,6,6-trifluoro-1-hidroxihexan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 114 (157 mg) se separó en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 25  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].
- 15 Rendimiento: 60 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)
- enantiómero B:  $R_t$  = 10,52 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}$ C; detección: 235 nm].

**Ejemplo 124**

- 20 *rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[2-hidroxi-1-(piridin-3-il)etil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



150 mg (0,47 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 227 mg (0,71 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 238 mg (2,36 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 3 ml de DMF. Después de 10 min a TA se añadieron 98 mg (0,71 mmol) de 2-amino-2-(piridin-3-il)etanol y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con aproximadamente 25 ml de agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 30 min, se filtró, se lavó bien con agua y se secó durante una noche al alto vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano:metanol). Las fracciones de producto se concentraron por evaporación y se agitaron con acetontirilo. El sólido contenido se filtró y se secó. Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título (20 % del valor teórico, pureza del 100 %).

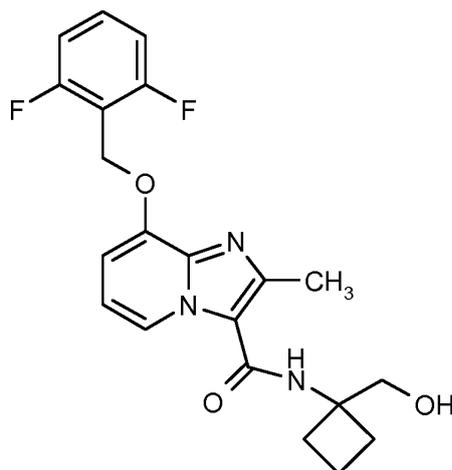
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,65$  min

EM (IEpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,58$  (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,59 (quint, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).

### Ejemplo 125

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



75 mg (0,24 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 91 mg (0,28 mmol) de fluoroborato (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 143 mg (1,41 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 1,6 ml de DMF. Después de 10 min a TA se añadieron 79 mg (0,35 mmol, pureza aproximadamente del 45 %) de (1-aminociclobutil)metanol y se agitó durante un noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron de nuevo 53 mg (0,24 mmol, pureza aproximadamente del 45 %) de (1-aminociclobutil)metanol a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre hidrogenosulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetontirilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las

correspondientes fracciones se liberaron sustancialmente de acetonitrilo, la fase acuosa se mezcló con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título (43 % del valor teórico, pureza del 98 %).

5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,75$  min

EM (IEpos):  $m/z = 402$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,71-1,93$  (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

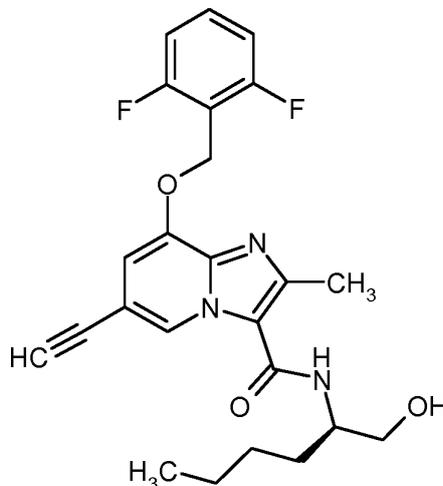
### Instrucción de trabajo general 3: formación de amida usando HATU como reactivo de acoplamiento.

- 10 1 equivalente del ácido carboxílico que se iba a acoplar, 1,3 equivalentes de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) y de 3 a 4 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina se dispusieron en DMF (aproximadamente 0,2 M con respecto al ácido carboxílico que se iba a acoplar), se mezclaron con de 1,2 a 1,5 equivalentes de la amina que se iba a acoplar y se agitó durante una noche a TA. En casos individuales en las que después de 16 h no se había conseguido una conversión completa del ácido carboxílico (por ejemplo, basándose en el análisis de EM-CL), se añadió una cantidad adicional de HATU y de amina que se iba a acoplar y se continuó agitando la reacción a TA.

- 20 Tratamiento ilustrativo de la mezcla de reacción: la solución de reacción se mezcló con agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 30 min, se filtró, se lavó con agua y se secó durante una noche al alto vacío. Como alternativa, la mezcla en bruto de reacción se continuó purificando directamente después de la concentración al vacío o después de tratamiento por extracción mediante HPLC preparativa (véanse condiciones de HPLC generales). Los siguientes compuestos de Ejemplo 126 y 127 representan realizaciones ilustrativas de esta instrucción de trabajo general.

#### Ejemplo 126

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



- 25 En atmósfera de argón se disolvieron 50 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-etinil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico en 0,5 ml de dimetilformamida seca, se mezclaron con 20,54 mg (0,18 mmol, 1,2 equivalentes) de (*R*)-(-)-2-aminohexanol, 72  $\mu$ l de diisopropiletilamina (0,44 mmol, 3 equivalentes) y 72 mg de HATU (0,19 mmol, 1,3 equivalentes) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se mezcló con algo de agua y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 8). Se obtuvieron 37,5 mg del compuesto del título (58 % del valor teórico).

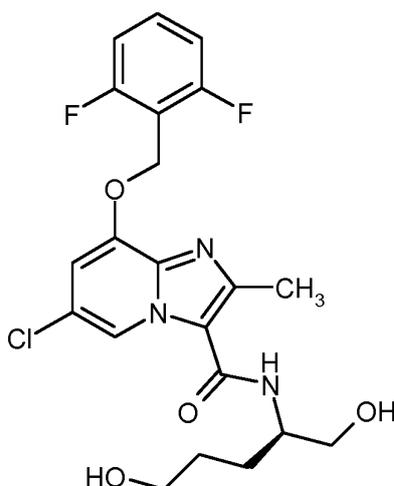
EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,17$  min

EM (IEpos):  $m/z = 442,0$  (M+H)<sup>+</sup>

- 30 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,29 - 1,39 (m, 4H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,03 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H).

#### Ejemplo 127

6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*R*)-1,5-dihidroxipentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



En atmósfera de argón se disolvieron 70 mg (0,20 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico en 0,63 ml de dimetilformamida seca, se mezclaron con 33,1 mg (0,28 mmol, 1,4 equivalentes) de (2*R*)-2-aminopentan-1,5-diol, 98 ml de diisopropiletilamina (0,60 mmol, 3 equivalentes) y 98 mg de HATU (0,26 mmol, 1,3 equivalentes) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se mezcló con algo de agua y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 31,4 mg del compuesto del título (35 % del valor teórico).

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  min

EM (IEpos):  $m/z = 454,2$  (M+H)<sup>+</sup>

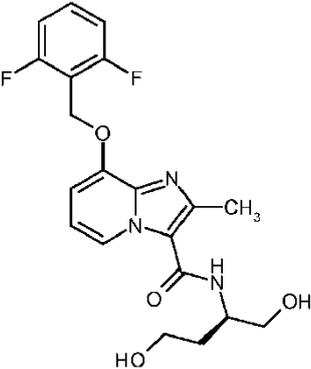
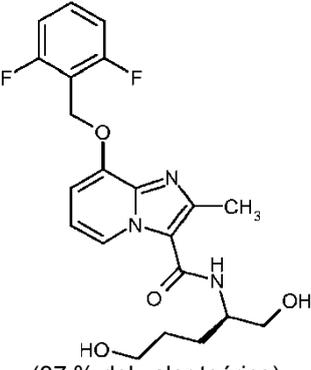
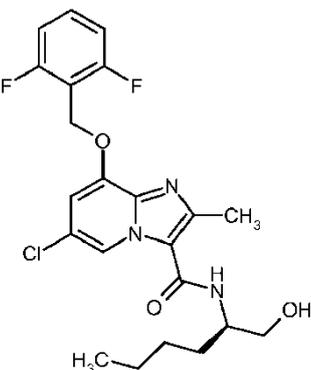
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,40 - 1,60$  (m, 3H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,35 - 3,52 (m, 4H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 4,40 (t, 1 H), 4,73 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,18 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

Los demás ejemplos de síntesis resumidos en la siguiente Tabla 12 se prepararon en analogía a los ejemplos 126 y 127, así como la instrucción de trabajo general 3 mediante reacción del correspondiente ácido carboxílico (véase intermedios de síntesis anteriormente) con las correspondientes aminas disponibles en el mercado o producidas tal como se ha descrito.

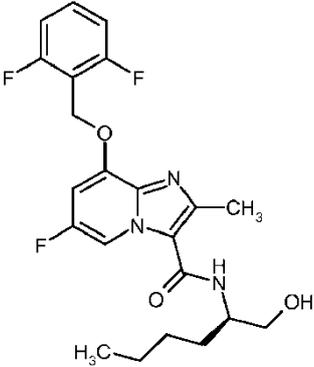
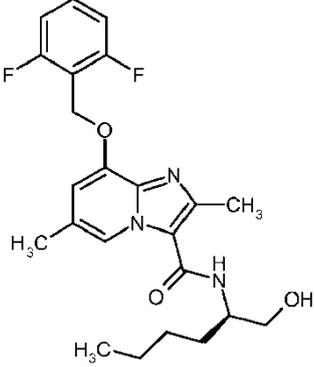
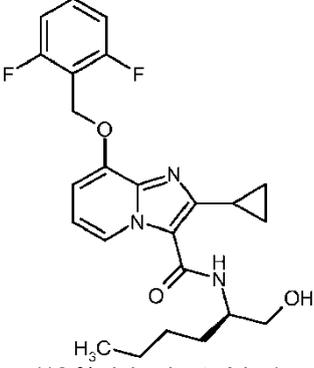
Tabla 12:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
128	6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-1,4-dihidroxitubutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida   (78 % del valor teórico)	EM-CL (Método 1): $R_t = 0,77$ min EM (IEpos): $m/z = 440,2$ (M+H) <sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 1,60 - 1,70$ (m, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 3,41 - 3,57 (m, 4 H), 4,02 - 4,15 (m, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 4,79 (t, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,59 (quint., 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

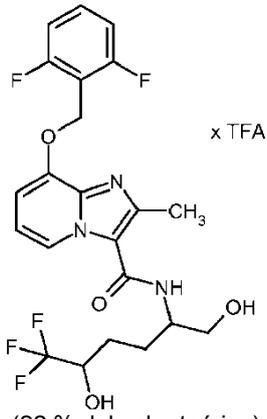
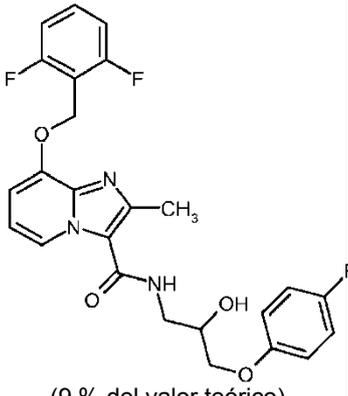
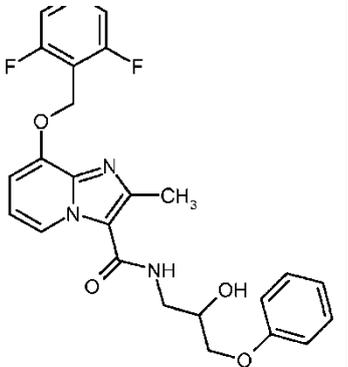
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
129	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1,4-dihidroxitbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(69 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,53</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 406,3</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,60 - 1,70</math> (m, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 3,41 - 3,57 (m, 4 H), 4,02 - 4,15 (m, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 4,79 (t, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 8,59 (d, 1 H).</p>
130	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1,5-dihidroxipentan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(37 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,54</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 420,3</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,40 - 1,55</math> (m, 3 H), 1,65 - 1,72 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H; superpuesto por señal de DMSO), 3,37 - 3,52 (m, 4 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 4,42 (t, 1 H), 4,73 (t, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,91 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,52 (d, 1 H).</p>
131	<p>6-cloro-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(82 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 1,05</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 452,1/454,1</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 0,88</math> (t, 3H), 1,25 - 1,39 (m, 4H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,15 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H).</p>
132	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-fluoro-N-[(2R)-1-hidroxihexan-</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,97</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 436,1</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
	<p>2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(92 % del valor teórico)</p>	<p>RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p> <p><math>\delta</math> = 0,86 (t, 3H), 1,21 - 1,39 (m, 4H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,55 (d, 1 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,61 (d, 1 H).</p>
133	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(24 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,87 min EM (IEpos): <math>m/z</math> = 432,3 (M+H)<math>^+</math> RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p> <p><math>\delta</math> = 0,88 (t, 3H), 1,21 - 1,49 (m, 5H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,49 (s, 3H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 1H), 4,73 (t, <math>^1\text{H}</math>), 5,30 (s, 2H), 6,89 (s, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,50 (d, 1 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,87 (s, 1 H).</p>
134	<p>2-ciclopropil-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,98 min EM (IEpos): <math>m/z</math> = 443,3 (M+H)<math>^+</math> RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p> <p><math>\delta</math> = 0,70 - 1,00 (m, 7H), 1,25 - 1,39 (m, 4H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,90 (t, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,59 (quint. m 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H).</p>
135	<p>trifluoroacetato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(2R,5R)-6,6,6-trifluoro-1,5-dihidroxihexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (1:1)<math>^{1)}</math></p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,77 min EM (IEpos): <math>m/z</math> = 488 (M+H)<math>^+</math> RNM de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</p>

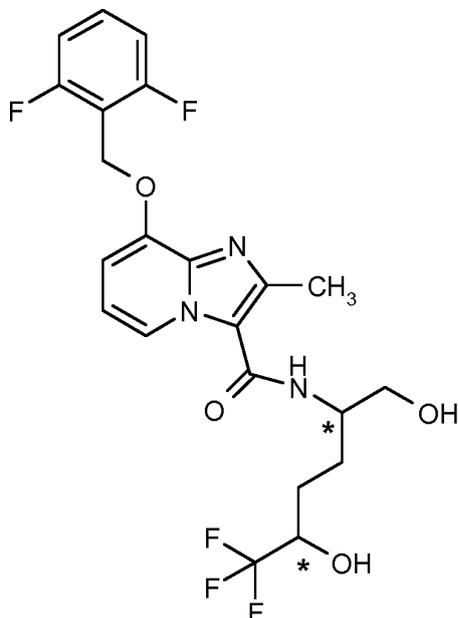
(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(22 % del valor teórico)</p>	$\delta$ = 1,49-1,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,39-3,58 señal bajo singlete ancho (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,12 (s a, 1H), 7,09-7,7,36 (m, 4H), 7,59 (quint, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H).
136	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(9 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,84 min            EM (IEpos): m/z = 486 (M+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta</math> = 2,52 (s, 3H; oculto bajo señal de DMSO), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,87-4,08 (m, 3H), 5,25-5,35 (m, 3H), 6,89-7,04 (m, 4H), 7,09-7,11 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,62 (d, 1H).</p>
137	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(5 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t</math> = 0,83 min            EM (IEpos): m/z = 468 (M+H)<sup>+</sup>            RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta</math> = 2,52 (s, 3H; oculto bajo señal de DMSO), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,89-4,09 (m, 3H), 5,26-5,35 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 5H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,59 (quint, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,63 (d, 1H).</p>

<sup>1)</sup> El producto se obtuvo mediante dos purificaciones en HPLC preparativa: 1) HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0,1 % de TFA). 2) columna: Sunfire C18, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 44 % de agua, 45 % de metanol, 11 % de agua + 1 % de TFA, 40 °C, detección: 210 nm.

**Ejemplo 138**

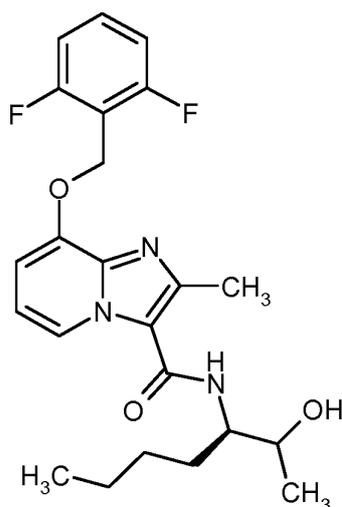
8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(6,6,6-trifluoro-1,5-dihidroxihexan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (estereoisómero B)



- 5 Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 135 (44 mg) se separó en los estereoisómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol, caudal 20 ml/min; 25  $^{\circ}$ C, detección: 230 nm].  
Rendimiento: 12,4 mg (99 % de pureza, >99 % de estereoisómero puro)  
Estereoisómero B:  $R_t$  = 3,34 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 25  $^{\circ}$ C; detección: 230 nm].
- 10

**Ejemplos 139 y 140**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(3*R*)-2-hidroxiheptan-3-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida [mezcla de diastereómeros]



- 15 282 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-[(2*R*)-1-oxohexan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,68 mmol, 1 equivalente) se dispusieron en 20 ml de THF seco y se mezclaron a 0  $^{\circ}$ C gota a gota con 450  $\mu$ l de solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éster de etilo de ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético) proporcionó 125 mg (43 % del valor teórico) del producto,
- 20 (mezcla de diastereómeros (4:1) (integración de HPLC y RMN).

Mediante separación mediante HPLC (detalles véase más adelante) se obtuvieron 20,4 mg de diastereómero 139 (primer diastereómero con el procedimiento 2;  $R_t = 0,99$  min) y 85 mg de diastereómero 140 (segundo diastereómero con el procedimiento 2;  $R_t = 1,01$  min) en cada caso como sal de ácido trifluoroacético. Las sales de ácido trifluoroacético de los diastereómeros puros se recogieron de diclorometano, se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron y se concentraron de nuevo y dieron así 71 mg de la base libre de diastereómero principal 140, así como 12,6 mg de la base libre del diastereómero secundario 139.

Condiciones de HPLC para la separación de diastereómeros:

preparación de muestra:	125 mg disueltos en 3 ml de acetonitril/2 ml de agua.
material de relleno:	SUNFIRE C 18 OBD 5 $\mu$ m 19*150 mm
caudal	25 ml/min
longitud de onda	210 nm
volumen de inyección	350 $\mu$ l
temperatura	40 °C
eluyente	60/25/15 Milli-Q-agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 1 %.

#### Ejemplo 139 diastereómero secundario

10 EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,99$  min

EM (IEpos):  $m/z = 432$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3 H); 1,11 (d, 3 H); 1,23 - 1,42 (m, 5 H); 1,71 - 1,75 (m, 1 H); 2,52 (s, 3 H); 3,62 - 3,67 (m, 1 H); 3,82 - 3,89 (m, 1 H); 4,67 (d, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,92 (t, 1 H); 6,98 (d, 1 H); 7,22 (t, 2 H); 7,51 (d, 1 H); 7,58 (quint., 1 H); 8,50 (d, 1 H).

#### 15 Ejemplo 140 diastereómero principal

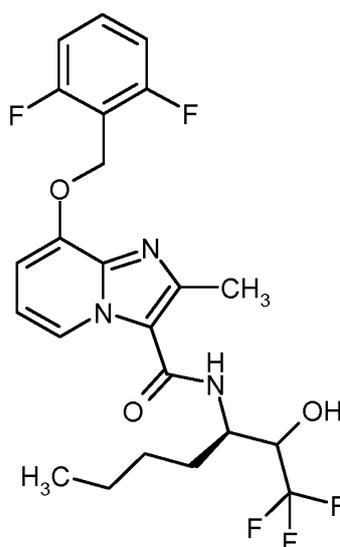
EM-CL (Método 2):  $R_t = 1,01$  min

EM (IEpos):  $m/z = 432$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3 H); 1,07 (d, 3 H); 1,25 - 1,36 (m, 4 H); 1,50 - 1,62 (m, 2 H); 2,52 (s, 3 H); 3,75 - 3,79 (m, 1 H); 3,89 - 3,94 (m, 1 H); 4,72 (d, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,93 (t, 1 H); 6,99 (d, 1 H); 7,21 (t, 2 H); 7,27 (d, 1 H); 7,58 (quint., 1 H); 8,57 (d, 1 H).

#### Ejemplos 141 y 142

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(3R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiheptan-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 430 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-[(2R)-1-oxohexan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (1,05 mmol) se dispusieron en 30 ml de THF seco y se mezclaron a 0 °C sucesivamente gota a gota con 194  $\mu$ l de trimetilsililfluorometano (1,24 mmol) y 621  $\mu$ l de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF; 0,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se continuó agitando durante una noche. Después se concentró, el residuo se recogió en éster de etilo de ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró. La separación por HPLC preparativa (procedimiento 9) proporcionó 41 mg del compuesto del título que se sometieron a una nueva purificación por HPLC (procedimiento 10). Se obtuvieron 28,4 mg del compuesto del título. La relación de diastereómeros ascendió aproximadamente a 3:1 (integración de RMN de  $^1\text{H}$ ).

5 Separación de los diastereómeros:

Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$  250 x 20 mm, eluyente: A = iso-hexano, B = 2-propanol + 0,2 % de TFA + 0,1 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , de 0 a 15 min 1:1 A/B.

Las sales de TFA obtenidas de este modo de los diastereómeros puros se mezclaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajeron con éster de etilo de ácido acético, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

**Ejemplo 141 – diastereómero principal**

Rendimiento: 12,3 mg (2 % del valor teórico, >98,5 % de)

CL (Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$  250 x 4,6 mm, eluyente: A = iso-hexano, B = 2-propanol + 0,2 % de TFA + 0,1 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , de 0 a 15 min 1:1 A/B)  $R_t = 4,52$  min

15 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,87$  (t, 3 H), 1,23 - 1,40 (m, 4 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H; oculto bajo señal de DMSO), 4,10 (quint., 1 H), 4,40 (c, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,58 (quint., 1 H), 8,51 (d, 1 H).

Valor de rotación espec.: +39° (0,3 g/100 ml de metanol, 20,0°C, 100 mm de espesor de capa, 589 nm).

**Ejemplo 142 – diastereómero secundario**

20 Rendimiento: 4.5 mg (0.9 % del valor teórico, > 98.5 % de)

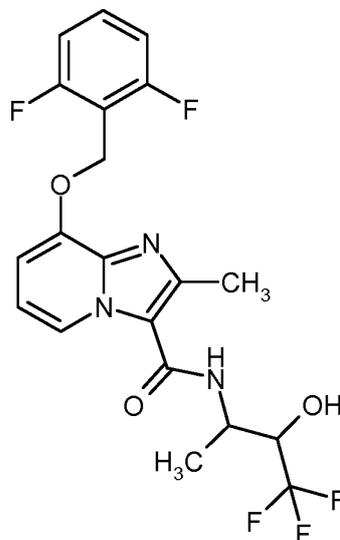
CL (Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu\text{m}$  250 x 4,6 mm, eluyente: A = iso-hexano, B = 2-propanol + 0,2 % de TFA + 0,1 % de  $\text{H}_2\text{O}$ , de 0 a 15 min 1:1 A/B)  $R_t = 7,20$  min

25 RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,87$  (t, 3 H), 1,20 - 1,42 (m, 4 H), 1,57 - 1,65 (m, 1 H), 1,75 - 1,80 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H; oculto bajo señal de DMSO), 4,11 (quint., 1 H), 4,25 (c, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 6,51 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,58 (quint., 1 H), 7,80 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H).

Valor de rotación espec.: +21° (0,225 g/100 ml de metanol, 19,9 °C, 100 mm de espesor de capa, 589 nm).

**Ejemplos 143, 144, 145 y 146**

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (mezcla de diastereómeros)



30 250 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,785 mmol), 112 mg de 3-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (mezcla de cuatro estereoisómeros; 0,785 mmol) y 277 mg de TBTU (0,864 mmol) se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y se agitaron durante 48 h a TA. La mezcla de reacción se concentró, el

residuo se recogió en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Se obtuvieron 186 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título que se separaron en fase quiral mediante HPLC preparativa.

Condiciones de HPLC para la separación de estereoisómeros:

- 5 Columna 250 x 4,6 mm llena de Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m separada. Caudal, 1,0 ml/min, temperatura 45 °C, eluyente, 50 % de iso-hexano + 0,2 % de ácido trifluoroacético, 50 % de 2-propanol + 2 % de agua.

Todos los estereoisómeros aislados se obtuvieron como sales de ácido trifluoroacético o con adherencias de ácido trifluoroacético. Los estereoisómeros se recogieron individualmente en éster de etilo de ácido acético y se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron y se volvieron a concentrar.

#### Ejemplo 143 - estereoisómero 1

- 10 Rendimiento: 24 mg (7 % del valor teórico, > 96 % de ee)  
 Valor de rotación específico:  $-29^\circ$  (598 nm, 20,4 °C, c = 0,275 g/100 ml, metanol)  
 EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,65$  min; conteniendo > 98 % de pureza  
 EM (IEpos): m/z = 443 (M+H)<sup>+</sup>
- 15 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,27$  (d, 3 H); 2,49 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 4,08 - 4,16 (m, 1 H); 4,44 - 4,51 (m, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,68 (d, 1 H); 6,94 (t, 1 H); 7,01 (d, 1 H); 7,23 (t, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 7,58 (tt, 1 H); 8,63 (d, 1 H).

#### Ejemplo 144 - estereoisómero 2

- Rendimiento: 13 mg (4 % del valor teórico, > 96 % de ee)  
 Valor de rotación específico:  $+31^\circ$  (598 nm, 20,1 °C, 0,28 g/100 ml, metanol)
- 20 EM-CL (procedimiento 3):  $R_t = 1,64$  min; contenido > 98 % de pureza  
 EM (IEpos): m/z = 443 (M+H)<sup>+</sup>
- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,27$  (d, 3 H); 2,49 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 4,08 - 4,16 (m, 1 H); 4,44 - 4,51 (m, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,68 (d, 1 H); 6,94 (t, 1 H); 7,01 (d, 1 H); 7,23 (t, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 7,58 (tt, 1 H); 8,63 (d, 1 H).

#### 25 Ejemplo 145 - estereoisómero 3

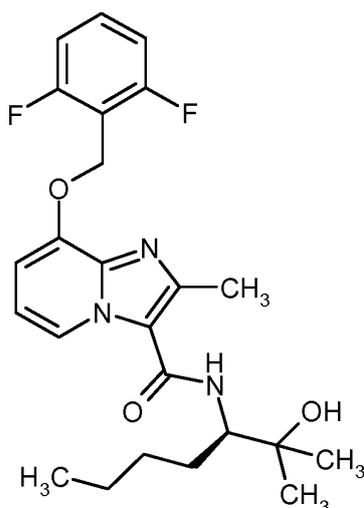
- Rendimiento: 30 mg (9 % del valor teórico, > 99 % de ee)  
 Valor de rotación específico:  $-22,7^\circ$  (598 nm, 20,5 °C, c = 0,33 g/100 ml, metanol)  
 EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,67$  min; contenido > 96 % de pureza  
 EM (IEpos): m/z = 443 (M+H)<sup>+</sup>
- 30 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,25$  (d, 3 H); 2,50 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 4,12 - 4,22 (m, 1 H); 4,29 - 4,37 (m, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,53 (d, 1 H); 6,95 (t, 1 H); 7,00 (d, 1 H); 7,23 (t, 1 H); 7,58 (tt, 1 H); 7,83 (d, 1 H); 8,55 (d, 1 H).

#### Ejemplo 146 - estereoisómero 2

- Rendimiento: 24 mg (7 % del valor teórico, > 98 % de ee)
- 35 Valor de rotación específico:  $+21,9^\circ$  (598 nm, 20,8 °C, c = 0,33 g/100 ml, metanol)  
 EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,66$  min; contenido > 98 % de pureza  
 EM (IEpos): m/z = 443 (M+H)<sup>+</sup>
- 40 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,25$  (d, 3 H); 2,50 (s, 3 H, superpuesto por señal de DMSO); 4,14 - 4,20 (m, 1 H); 4,30 - 4,36 (m, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 6,53 (d, 1 H); 6,93 (t, 1 H); 7,00 (d, 1 H); 7,23 (t, 1 H); 7,58 (tt, 1 H); 7,83 (d, 1 H); 8,55 (d, 1 H).

#### Ejemplo 147

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



En atmósfera de argón se disolvieron 100 mg (0,224 mmol) de *N*-((8-((2,6-difluorobencil)oxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)-*D*-norleucinato de metilo en 2 ml de THF seco, se enfriaron a 0 °C, se mezclaron gota a gota con 187  $\mu$ l de solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo; 0,561 mmol, 2,5 equivalentes) y se llevaron con agitación lentamente a TA. Después de 3 h a TA se añadió ácido clorhídrico 1 N y se diluyó con agua y éster de etilo de ácido acético. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice de 10 g (Biotage Isolera, gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título (38 % del valor teórico).

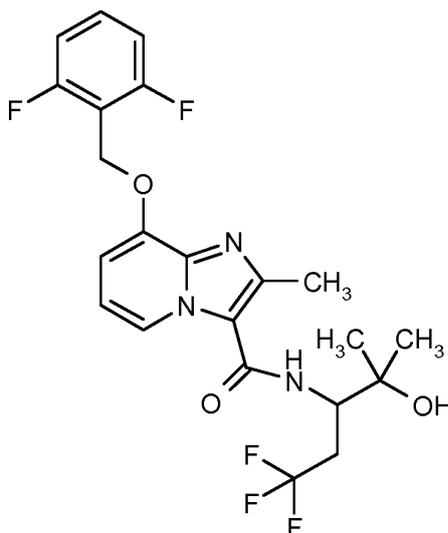
EM-CL (Método 3):  $R_t = 1,88$  min

EM (IEpos):  $m/z = 446,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,20 - 1,47 (m, 5 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,92 (t, 1H), 4,48 (s, 1 H), 5,31 (s, 2H), 6,92 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,21 (t, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,60 (quint., 1 H), 8,51 (d, 1 H).

#### Ejemplo 148

*rac*-8-((2,6-difluorobencil)oxi)-2-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



320 mg (0,68 mmol) de 2-(((8-((2,6-difluorobencil)oxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo se dispusieron en THF y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota 0,724 ml (2,17 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo) y se agitaron durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó lentamente a TA y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Después se acidificó cuidadosamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y la solución de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las partes del producto se concentraron y se disolvieron en éster de etilo de ácido acético, se lavaron con 1 ml de solución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se concentraron y el residuo se recogió en agua/acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 94 mg del compuesto del título (29 % del valor teórico).

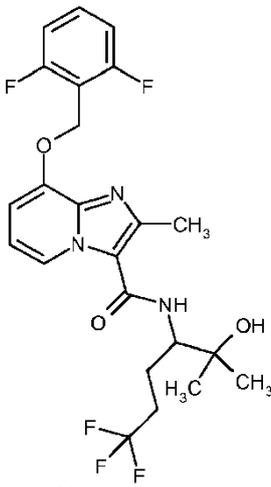
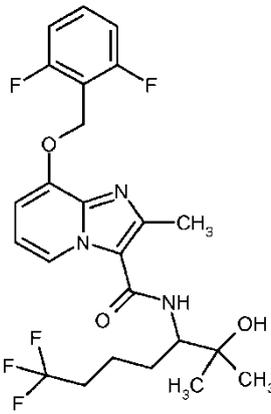
EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,94$  min

EM (IEpos):  $m/z = 483$  (M+H)<sup>+</sup>

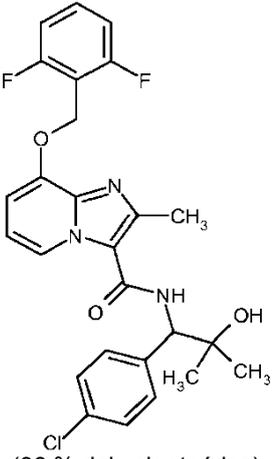
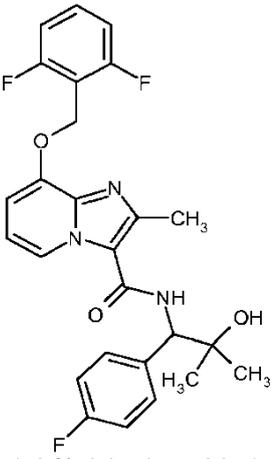
- 5 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,10$  (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,67-2,82 (m, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,43 (d, 1H).

En analogía al Ejemplo 148 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 13 al haberse hecho reaccionar los correspondientes ésteres de metilo con bromuro de metilmagnesio (de 2,5 a 3,2 equivalentes).

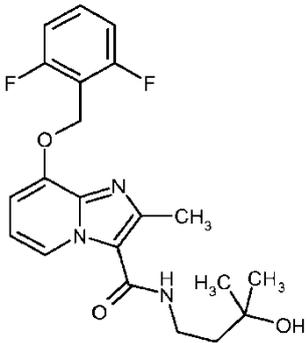
Tabla 13:

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
149	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(6,6,6-trifluoro-2-hidroxi-2-metilhexan-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>1)</sup></p>  <p>(53 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,95</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 486</math> (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,12</math> (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,53-7,63 (m, 2H), 8,56 (d, 1H).</p>
150	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-<i>N</i>-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(30 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,97</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 500</math> (M+H)<sup>+</sup> RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,12</math> (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,42-1,65 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,50 (d, 1H).</p>

(continuación)

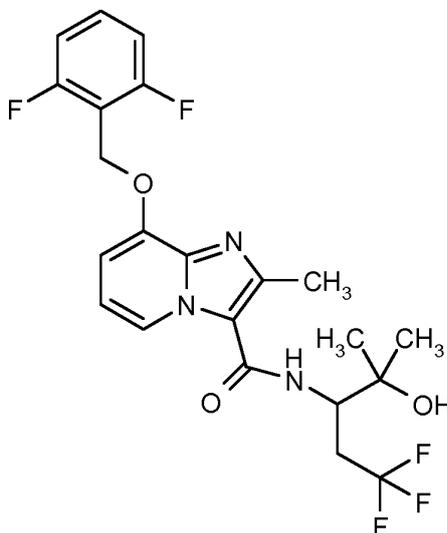
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
151	<p><i>rac-N</i>-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>  <p>(38 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 1,15</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 500</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,03</math> (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).</p>
152	<p><i>rac</i>-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>  <p>(42 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,97</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 484</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p> <p><math>\delta = 1,02</math> (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,93 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).</p>
153	<p>8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-<i>N</i>-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-metilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida <sup>2)</sup></p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,77</math> min  EM (IEpos): <math>m/z = 404</math> (M+H)<sup>+</sup>  RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
	 <p>(70 % del valor teórico)</p>	$\delta = 1,16$ (s, 6H), 1,69 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 4,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,68 (d, 1H).
<p><sup>1)</sup> Tratamiento: la mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano:metanol = 100:1 isocrático).</p> <p><sup>2)</sup> Tratamiento y purificación: la mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y a continuación se mezcló con agua y éster de etilo de ácido acético. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano: éster de etilo de ácido acético).</p>		

**Ejemplo 154**

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

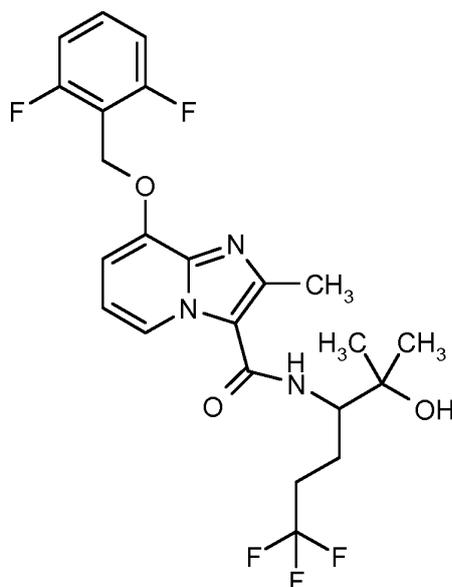
Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 148 (94 mg) se separó de los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].

Rendimiento: 37 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)

10 Enantiómero B:  $R_t = 6,23$  min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 155**

*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-*N*-(6,6,6-trifluoro-2-hidroxi-2-metilhexan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



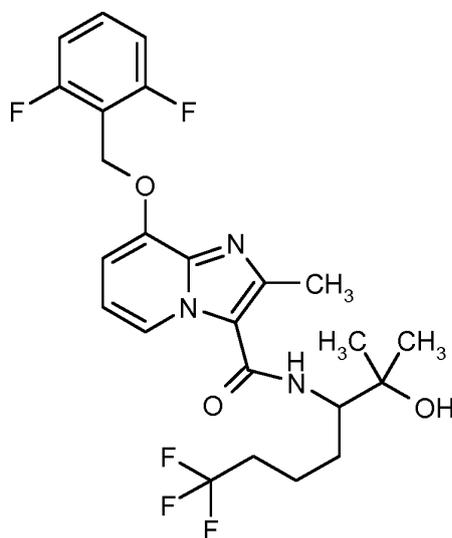
Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 149 (133 mg) se separó de los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

5 Rendimiento: 51 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 5,41 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}$ C; detección: 235 nm].

#### Ejemplo 156

10 *ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metil-N-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



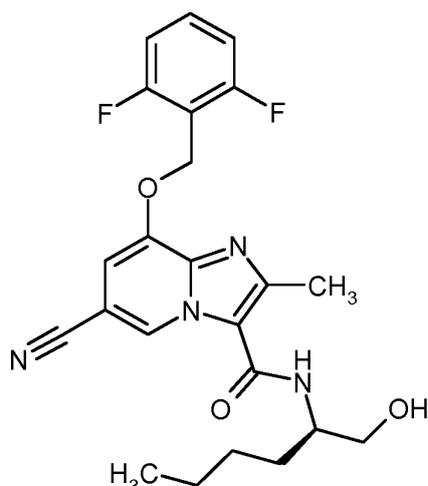
Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 150 (83 mg) se separó de los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol, caudal 15 ml/min; 30  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

15 Rendimiento: 28 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)

Enantiómero B:  $R_t$  = 6,26 min [Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30  $^{\circ}$ C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 157

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



En atmósfera de argón se disolvieron 500 mg (1,0 mmol) de 6-bromo-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, 70,9 mg de cianuro de cinc(II) (0,6 mmol, 0,6 equivalentes), 30,4  $\mu$ l 1,2-bis(dimetilamino)etano (TMEDA; 0,2 mmol, 0,2 equivalentes), 65 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,07 mmol, 7 % en moles) y 29 mg de Lingado de Xantphos (0,05 mmol, 5 % en moles) en 2 ml de DMF y se calentaron repartidos en cinco recipientes de reacción para microondas durante 5 min a 160 °C (microondas CEM Discovery, 300 vatios de irradiación). Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con éster de etilo de ácido acético y se filtraron a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó posteriormente bien, el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice de 50 g (Biotage Isolera, gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético como eluyente). Se obtuvieron 289 mg del compuesto del título (64 % del valor teórico).

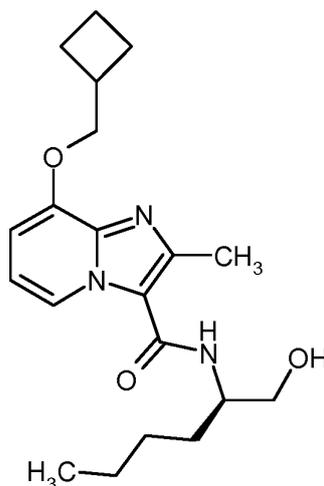
EM-CL (Método 1): R<sub>t</sub> = 1,05 min

EM (IEpos): m/z = 443,3 (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,85 (t, 3 H), 1,20 - 1,42 (m, 4 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,42 - 3,53 (m, 2 H), 3,90 - 4,02 (m, 1 H), 4,75 (t, 1 H), 5,31 (s, 2H), 7,21 (t, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,60 (quint., 1 H), 7,79 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H).

### Ejemplo 158

8-(ciclobutilmetoxi)-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



100 mg (0,34 mmol) de 8-hidroxi-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, 246 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio y 56 mg (0,38 mmol) de (bromometil)ciclobutano se pusieron en 4,9 ml de DMF seca y se agitaron durante 60 min en un baño de aceite caliente precalentado a 60 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 40 ml de agua y la solución producida se extrajo 3x con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó a través de una HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de agua/metanol con adición del 0,1 % de TFA). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron mediante evaporación. El residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido

acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título (63 % del valor teórico, pureza del 100 %).

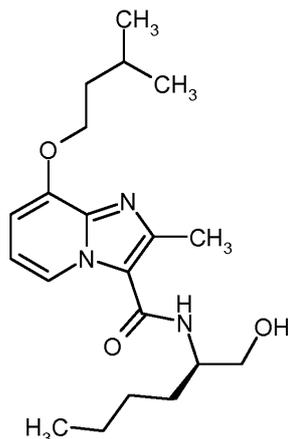
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,81$  min

EM (IEpos):  $m/z = 360$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,21-1,53 (m, 5H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,73-2,84 (m, 1H), 3,39-3,54 (m, 2H), 3,92-4,03 (m, 1H), 4,12 (d, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

### Ejemplo 159

*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10

100 mg (0,34 mmol) de 8-hidroxi-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, 246 mg (0,76 mmol) de carbonato de cesio y 75 mg (0,38 mmol) de 1-yodo-3-metilbutano se pusieron en 4,9 ml de DMF seca y se agitaron durante 30 min en un baño de aceite caliente precalentado a 60 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 40 ml de agua y la solución producida se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de agua/metanol con adición del 0,1 % de TFA). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron mediante evaporación. El residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 82 mg del compuesto del título (66 % del valor teórico, pureza del 100 %).

15

20

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,85$  min

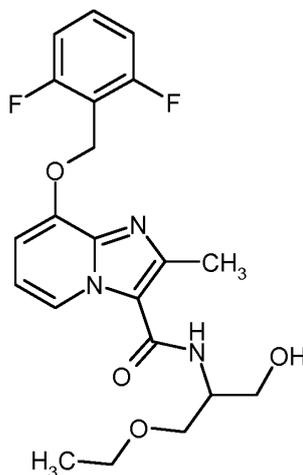
EM (IEpos):  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 0,96 (d, 6H), 1,24-1,53 (m, 5H), 1,59-1,73 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,92-4,03 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

25

### Ejemplo 160

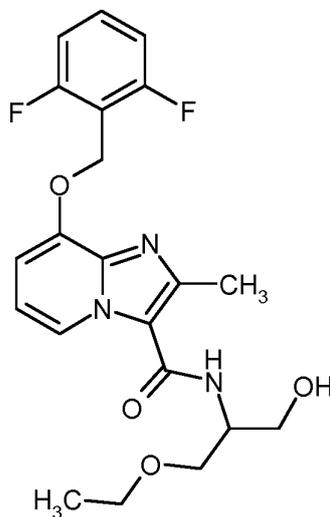
*rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1-ethoxi-3-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



- 750 mg (1,92 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida se dispusieron en 19 ml de DMF a 0 °C, se mezclaron con 52 mg (2,11 mmol) de hidruro sódico (al 95 %) y se agitaron durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadió lentamente gota a gota a 0 °C una solución de 239 mg (1,53 mmol) de yodoetano en 2 ml de DMF y se agitó durante una noche a TA. Después se añadieron a temperatura ambiente todavía 9,4 mg (0,38 mmol) de hidruro sódico (al 95 %), se agitó durante 30 min y a continuación se añadieron gota a gota de nuevo 59,8 mg (0,38 mmol) de yodoetano y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con algo de metanol, se virtió sobre 20 ml de agua y se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano:metanol = 40:1, 20:1). Se obtuvieron 280 mg del compuesto del título (33 % del valor teórico, pureza del 96 %).
- EM-CL (Método 2):  $R_t = 0,82$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12$  (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,42-3,60 (m, 6H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,59 (d, 1H).

### Ejemplo 161

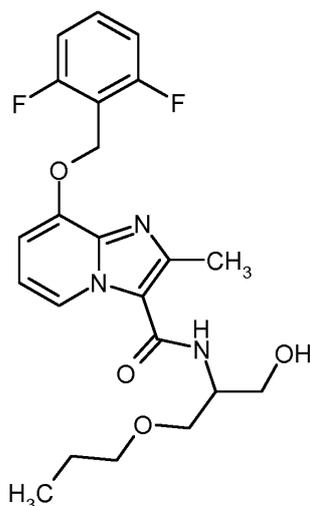
*ent*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1-etoxi-3-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



- 20 Mediante separación preparativa en fase quiral, el Ejemplo 160 (2804 mg) se separó de los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol; caudal 15 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm]  
 Rendimiento: 116 mg (99 % de pureza, >99 % de ee)  
 Enantiómero A:  $R_t = 4,88$  min [Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de isopropanol + 0,2 % TFA + 1 % de agua; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 162

*rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1-hidroxi-3-propoxipropan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



100 mg (0,26 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida se dispusieron en 2,4 ml de DMF a 0 °C, se mezclaron con 7,1 mg (0,28 mmol) de hidruro sódico (al 95 %) y se agitaron durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadió lentamente gota a gota a 0 °C una solución de 35 mg (0,20 mmol) y yodopropano en 0,4 ml de DMF y se agitó durante una noche a TA. A temperatura ambiente se añadieron todavía 1,6 mg (0,064 mmol) de hidruro sódico (al 95 %), se agitó durante 30 min y a continuación se añadieron de nuevo gota a gota 10,6 mg (0,064 mmol) de yodopropano y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadieron de nuevo a TA 1,6 mg (0,064 mmol) de hidruro sódico (al 95 %), se agitó durante 30 min y a continuación se añadieron gota a gota 10,6 mg (0,064 mmol) de yodopropano y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con algo de metanol, se vertió sobre 20 ml de agua y se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano:éster de etilo de ácido acético = 7:3, entonces diclorometano:metanol = 40:1). El producto bruto obtenido se purificó de nuevo mediante cromatografía preparativa en capa gruesa (diclorometano:metanol = 20:1). Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título (38 % del valor teórico, pureza del 95 %).

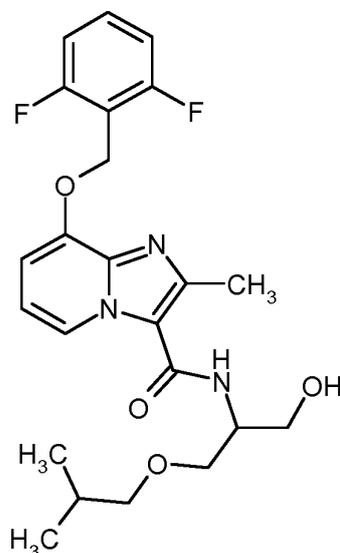
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,82$  min

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

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,87$  (t, 3H), 1,51 (sextett, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 4H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,59 (d, 1H).

### Ejemplo 163

*rac*-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1-hidroxi-3-isobutoxi-propan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 250 mg (0,64 mmol) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxamida y 4,94 g (26,83 mmol) de 1-yodo-2-metilpropano se dispusieron en tolueno seco, se mezclaron con 1,87 g (7,66 mmol) de óxido de plata (I) y 118 mg (0,32 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butil-amonio y se agitaron durante una noche a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó bien, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con

5 adición del 0,1 % de TFA). El producto bruto se purificó a continuación a través de una cromatografía preparativa en capa gruesa (eluyente: diclorometano:metanol = 20:1). Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título (4,5 % del valor teórico, pureza del 100 %).

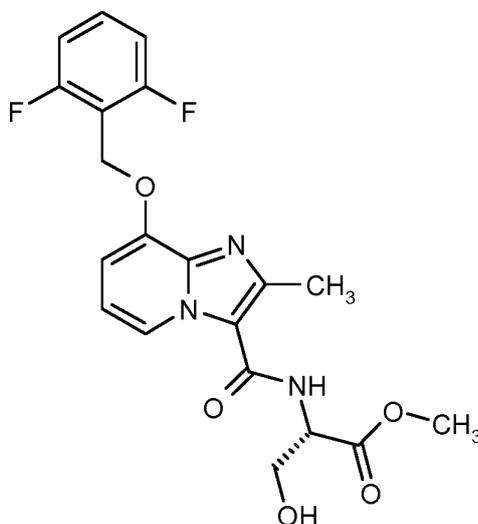
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,92$  min

EM (IEpos):  $m/z = 448$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (d, 6H), 1,75-1,87 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 4H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (quint, 1H), 8,59 (d, 1H).

### Ejemplo 164

*N*-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il}carbonil)-L-serinato de metilo



15

500 mg (1,57 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 6A, 756 mg (2,36 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo (TBTU) y 794 mg (7,89 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 3 ml de DMF. Después de 10 min a TA se añadieron 293 mg (1,89 mmol) de clorhidrato de éster de (*S*)-serinmetilo y se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con

20 aproximadamente 80 ml de agua, el precipitado producido se agitó todavía durante 30 min, se filtró, se lavó bien con éter de dietilo en frío y se secó durante una noche al alto vacío. Se obtuvieron 601 mg del compuesto del título (89 % del valor teórico, pureza del 98 %).

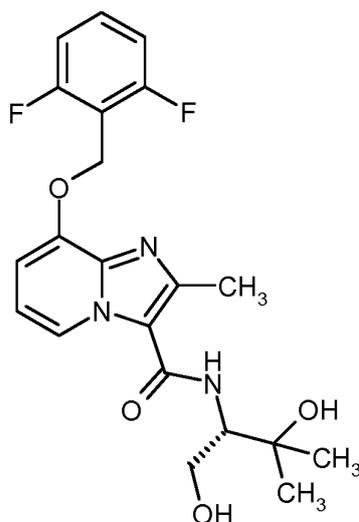
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,74$  min

EM (IEpos):  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2,58$  (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 5,13 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,59 (quint, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

### Ejemplo 165

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-*N*-[(2*S*)-1,3-dihidroxi-3-metilbutan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



5 En atmósfera de argón se suspendieron 100 mg (0,24 mmol) de *N*-({8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-*L*-serinato de metilo en 2,5 ml de THF seco, se enfriaron a 0 °C, se mezclaron gota a gota con 0,20 ml de solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo; 0,60 mmol, 2,5 equivalentes) y se llevó con agitación lentamente a TA. Después de agitación a TA durante una noche se añadieron gota a gota a 0 °C de nuevo 0,1 ml de solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo) y se agitó durante 6 h a TA. A continuación se añadieron gota a gota de nuevo 0,1 ml de solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo) y se agitó durante una noche a TA. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N y se diluyó con éster de etilo de ácido acético. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético.

10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1 como eluyente). Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título (45 % del valor teórico).

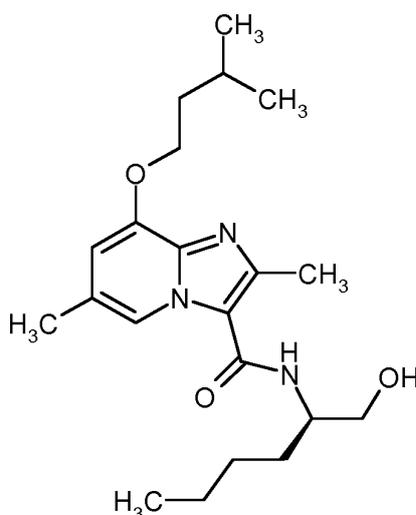
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,68$  min

15 EM (IEpos):  $m/z = 420,3$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12$  (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 2,55 (s, 3H; superpuesto por señal de DMSO), 3,56-3,61 (m, 1 H), 3,73-3,80 (m, 1 H), 3,96-4,03 (m, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,61 (t, 1H), 5,31 (s, 2 H), 6,92 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,59 (quint., 1 H), 8,62 (d, 1 H).

### Ejemplo 166

20 *N*-[*(2R)*-1-hidroxihexan-2-il]-2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



75 mg (0,27 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 89A, 96 mg (0,30 mmol) de TBTU y 110 mg (1,09 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 1,73 ml de DMF. Después se añadieron 35 mg (0,30 mmol) de (*R*)-(-)-2-aminohexanol y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones concentradas se recogieron en

25

diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo todavía dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título (87,5 % del valor teórico, pureza del 98 %).

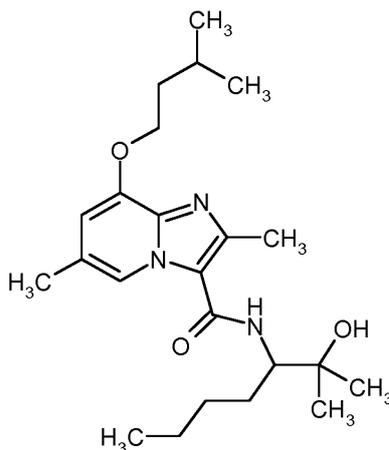
5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,88$  min

EM (IEpos):  $m/z = 376,5$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 0,96 (d, 6H), 1,23-1,50 (m, 5H), 1,59-1,73 (m, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,74 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 167

*ent-N*-(2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)-2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 60 mg (0,22 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 89A, 77 mg (0,24 mmol) de TBTU y 88 mg (0,87 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 1,38 ml de DMF. Después se añadieron 43 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 98A y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron de nuevo 8 mg (0,04 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones concentradas se recogieron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo todavía dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título (54 % del valor teórico, pureza del 99 %).

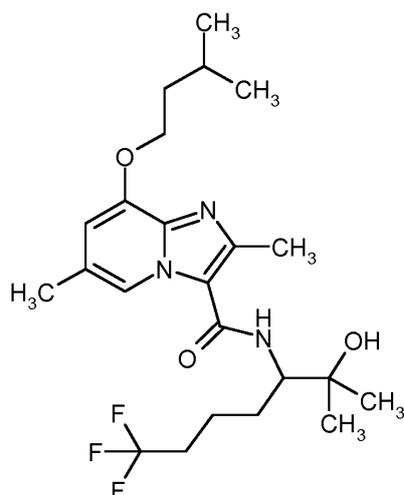
20 EM-CL (Método 17):  $R_t = 0,91$  min

25 EM (IEpos):  $m/z = 404$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 0,96 (d, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,20-1,48 (m, 5H), 1,66-1,88 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,49 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

## Ejemplo 168

30 *ent*-2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



5 50 mg (0,18 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-(3-metilbutoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 89A, 61 mg (0,19 mmol) TBTU y 55 mg (0,54 mmol) 4-metilmorfolina se dispusieron en 0,64 ml de DMF. Después se añadieron 47 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 104A y se agitó una noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron de nuevo 17 mg (0,07 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. Después se diluyó con algunas gotas de agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contienen producto se concentraron, el residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título (78 % del valor teórico, pureza del 99 %).

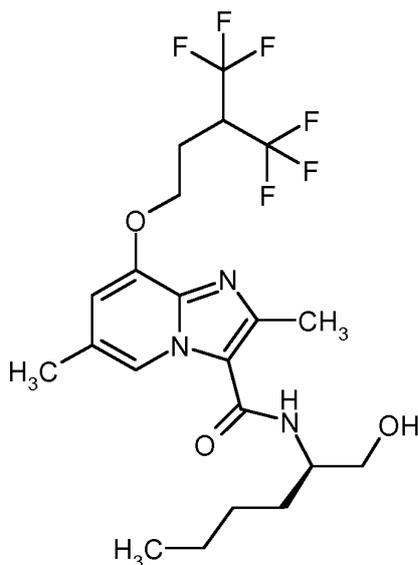
EM-CL (Método 17):  $R_t = 0,92$  min

EM (IEpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,96$  (d, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,42-1,67 (m, 3H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 4H), 2,30-2,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

### Ejemplo 169

*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



20

150 mg (0,39 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 91A y 163 mg (0,43 mmol) de HATU se dispusieron en 2,5 ml de DMF. Después se añadieron 0,2 ml (1,17 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 50,3 mg (0,43 mmol) de (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol y se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua, se extrajo dos veces con 20 ml de éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua y con 20 ml de solución acuosa

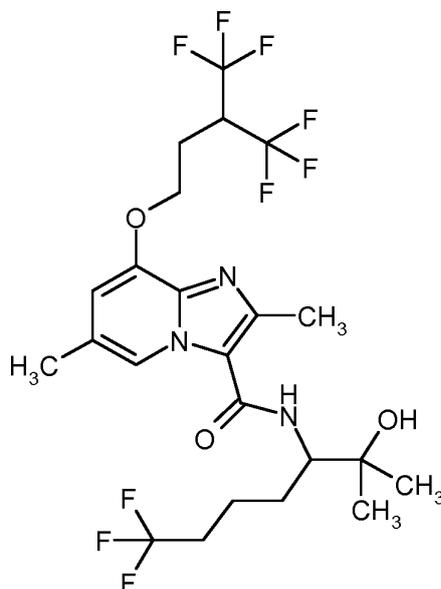
25

saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de RP-HPLC preparativa (acetonitrilo-agua + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron por completo y el residuo se disolvió en una mezcla de 1,5 ml de *tert*-butanol y 2 ml de agua y se liofilizó durante una noche. Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título (95 % de pureza, 21 % del valor teórico).

5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,95$  min  
 EM (IEpos):  $m/z = 484$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  (t, 3H), 1,26-1,41 (m, 4H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 7,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), OH no visible.

### Ejemplo 170

*rac*-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

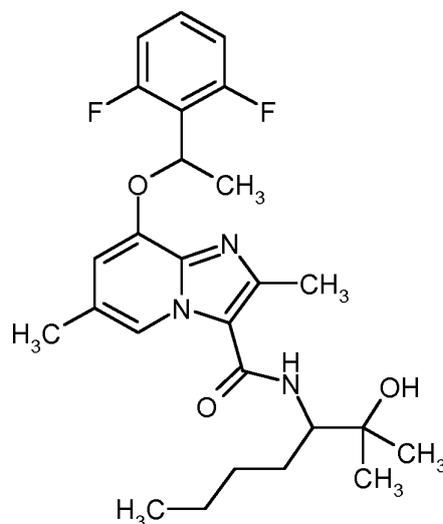


15 150 mg (0,390 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 91A y 163 mg (0,429 mmol) de HATU se dispusieron en 2 ml de DMF. Después se añadieron 0,2 ml (1,17 ml) de *N,N*-diisopropiletilamina y 101 mg (0,429) de clorhidrato de *rac*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 103A y se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua, se extrajo dos veces con 20 ml de éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml

20 de agua y con 20 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de RP-HPLC preparativa (ACN: agua + 0,1 % de HCOOH). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron por completo, el residuo se disolvió en una mezcla de 1,5 ml de *tert*-butanol y 2 ml de agua y se liofilizó durante una noche. Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título (98 % de pureza, 40 % del valor teórico).

### 30 Ejemplo 171

*ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-*N*-(2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



40 mg (0,12 mmol) de ácido *ent*-8-[1-(2,6-difluorofenil)etoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 94A, 45 mg (0,14 mmol) de TBTU y 47 mg (0,46 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 0,77 ml de DMF. Después se añadieron 25 mg (0,14 mml) de clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 98A y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron de nuevo 4 mg (0,02 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. Después se añadieron de nuevo 4 mg (0,02 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-2-metilheptan-2-ol y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con algunas gotas de agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % del TFA). Las fracciones concentradas se recogieron en diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título (87 % del valor teórico, pureza del 98 %).

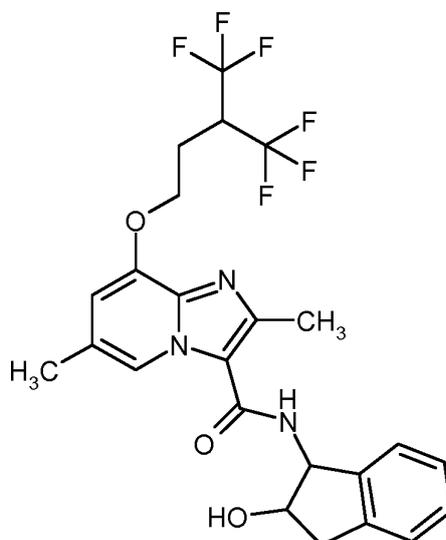
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,91$  min

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

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0,85$  (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,20-1,47 (m, 5H), 1,69-1,81 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,42 (s a, 1H), 6,22 (c, 1H), 6,58 (s a, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,40 (quintett, 1H), 8,30 (s, 1H).

### Ejemplo 172

20 *N*-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



12 mg (0,08 mmol) de 1-aminoindan-2-ol se dispusieron y se mezclaron con 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 91A, disueltos en 0,3 ml de DMF, así como 40 mg (0,104 mmol) de HATU, disueltos en 0,3 ml de DMF y a continuación con 16 mg (0,16 mmol)

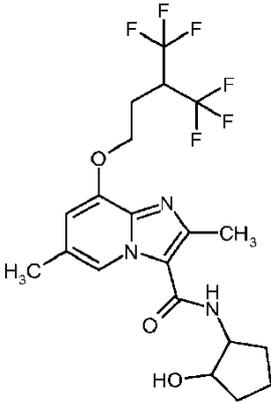
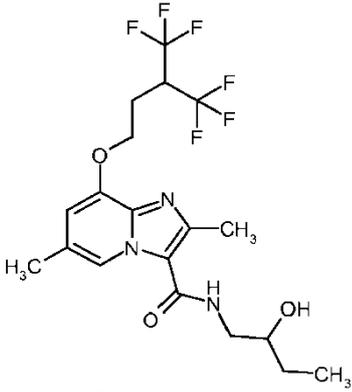
de 4-metilmorfolina y se agitó durante una noche a TA. El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtuvieron 15 mg (36 % del valor teórico).

EM-CL (Método 12):  $R_t = 0,99$  min

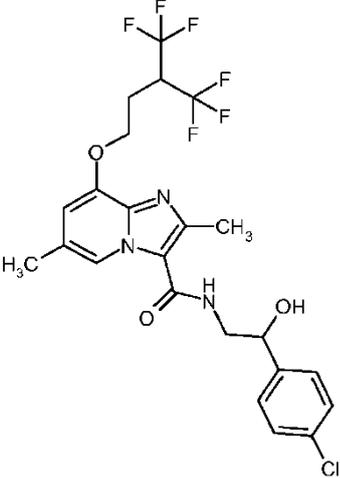
EM (IEpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 En analogía al Ejemplo 172 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 14 al haberse hecho reaccionar ácido 2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con las correspondientes aminas disponibles en el mercado en las condiciones descritas:

Tabla 14:

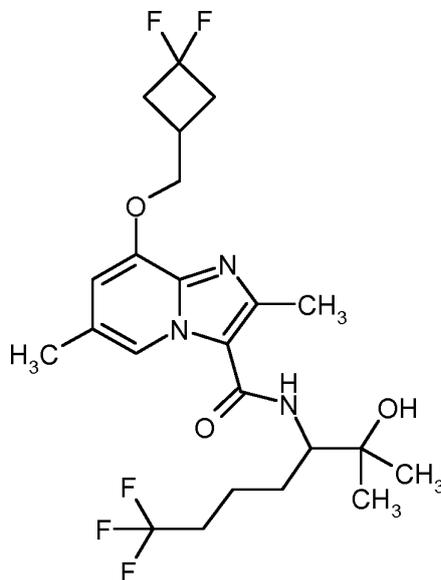
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
173	<p><i>N</i>-(2-hidroxiciclopentil)-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(9 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 12):  <math>R_t = 0,86</math> min            EM (IEpos): <math>m/z = 468</math> (M+H)<sup>+</sup></p>
174	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-hidroxibutil)-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 12):  <math>R_t = 0,87</math> min            EM (IEpos): <math>m/z = 456</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
175	<p><i>rac-N</i>-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxietyl]-2,6-dimetil-8-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 12):  <math>R_t = 0,99</math> min            EM (IEpos): <math>m/z = 538</math>  <math>(M+H)^+</math></p>

**Ejemplo 176**

5 *rac*-8-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



10 100 mg (0,32 mmol) de ácido 8-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 107A y 135 mg (0,35 mmol) de HATU se dispusieron en 2 ml de DMF. Después se añadieron 0,16 ml (0,96 mmol) de *N,N*-diisopropilamina y 70,6 mg (0,354 mmol) de clorhidrato de *rac*-3-amino-trifluoro-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 103A y se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con 7ml de agua y se extrajo dos veces con 15 ml de éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 15 ml de agua y con 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (acetonitrilo-agua + 0,1 % de ácido fórmico), las fracciones de producto se combinaron y se concentraron por completo. Se obtuvieron 86 mg del

15 compuesto del título (55 % del valor teórico).

EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,89$  min

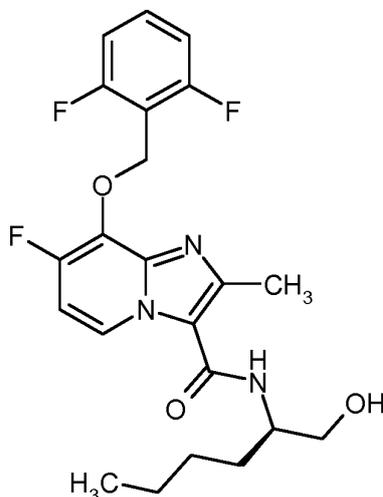
EM (IEpos):  $m/z = 492$   $(M+H)^+$

RNM de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,13$  (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,41-1,65 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H) 2,14-2,29 (m,

2H), 2,29-2,43 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,64-2,84 (m, 4H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,57 (s a, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H).

### Ejemplo 177

8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-*N*-[(2*R*)-1-hidroxihexan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



5

14 mg (0.04 mmol) de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 112A, 20 mg (0.06 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU) y 17 mg (0,17 mmol) de 4-metilmorfolina se dispusieron en 0,28 ml de DMF. A continuación se añadieron 7,5 mg (0,06 mmol) de (2*R*)-aminohexano-1-ol y se agitó durante una noche a TA. Se añadieron de nuevo 2,6 mg de TBTU, 4 mg de 4-metilmorfolina y 1 mg de (2*R*)-2-aminohexano-1-ol y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvieron 12 mg (66 % del valor teórico; pureza del 99 %) del compuesto de título.

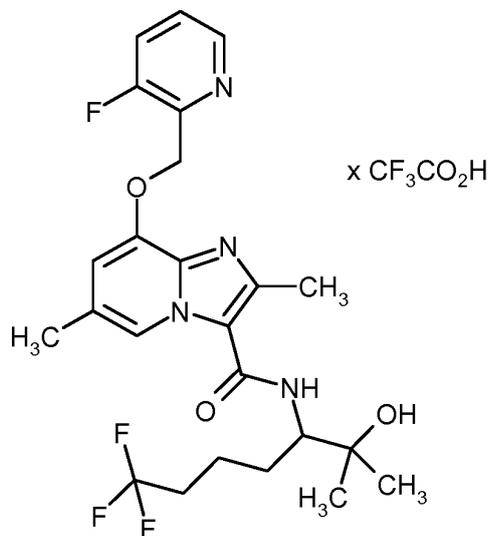
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,01$  min

EM (IEpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, 3H), 1,23 - 1,56 (m, 5H), 1,58 - 1,70 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,38 - 3,55 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,57 - 5,63 (m, 2H), 6,96 - 7,06 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 2H), 8,63 - 8,68 (m, 1H).

### Ejemplo 178:

20 Trifluoroacetato de *rac*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



117 mg (0.24 mmol) de 6,6,6-trifluoro-*N*-((8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbonil)norleucinato de *rac*-metilo del Ejemplo 122A se dispusieron en atmósfera de argón en 2,3 ml de THF y se añadieron gota a gota a 0 °C 0,2 ml (0,59 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de

dietilo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. Después se dejó calentar lentamente a TA. Después de 3,5 h se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 119 mg (75 % del valor teórico; pureza del 91 %) del compuesto del título.

- 5 EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 497$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>  
RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,11$  (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,40 - 1,65 (m, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 1 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H) [otra señal oculta bajo pico de DMSO].
- 10 En analogía al Ejemplo 178 se prepararon los compuestos de ejemplo mostrados en la Tabla 15 al haberse hecho reaccionar los correspondientes ésteres de metilo (Ejemplo 124A y Ejemplo 123A) con bromuro de metilmagnesio (de 2,5 a 3,2 equivalentes).

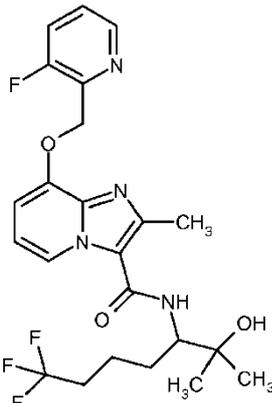
Tratamientos ilustrativos de la mezcla de reacción:

- 15 El precipitado de la reacción o la mezcla de reacción se diluyeron (agua/TFA) y se purificaron directamente mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA o de 0,1 % de ácido fórmico) y se secaron durante una noche al alto vacío. Las fracciones de producto se concentraron, se recogieron dado el caso en diclorometano o éster de etilo de ácido acético y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano o éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.
- 20

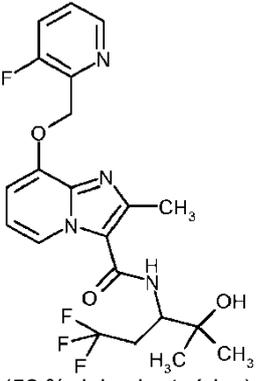
Como alternativa, la solución de reacción se diluyó con diclorometano. La solución de reacción se lavó entonces dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una vez con agua y una vez con solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético o

25 gradiente de diclorometano/metanol).

Tabla 15:

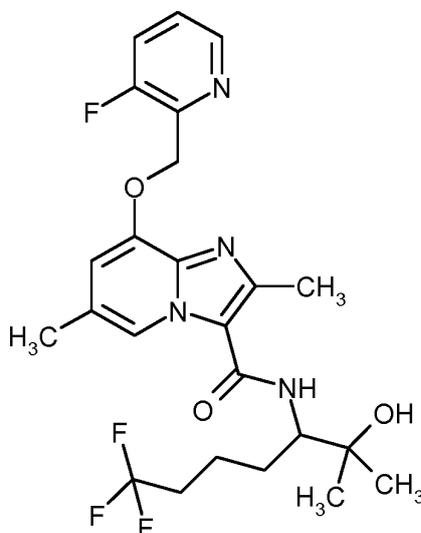
Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
179	<p><i>rac</i>-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-<i>N</i>-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(62 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,76</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 483</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 1,12</math> (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,41-1,67 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,50 (s, 3H; superpuesto por señal de disolvente), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,46-8,51 (m, 2H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC / estructura (Rendimiento)	Datos analíticos
180	<p><i>rac</i>-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-<i>N</i>-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-3-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(52 % del valor teórico)</p>	<p>EM-CL (Método 1): <math>R_t = 0,73</math> min EM (IEpos): <math>m/z = 455</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta = 1,11</math> (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H; superpuesto por señal de disolvente), 2,64 - 2,81 (m, 1 H), 4,32 - 4,42 (m, 1 H), 5,42 (d, 2 H), 6,90 (t, 1 H), 6,98 (d, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 8,42 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), [otra señal oculta bajo el pico de disolvente].</p>

**Ejemplo 181:**

- 5 *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



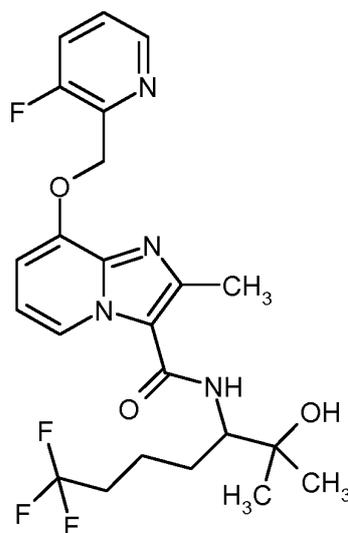
- 10 169 mg del compuesto de ejemplo 178 se separaron en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Para la retirada de restos de disolvente, el producto se recogió en acetonitrilo/agua y se liofilizó.

Enantiómero B: 53 mg (99 % de ee)

$R_t = 8,57$  min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4.6 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal: 1,0 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

**Ejemplo 182:**

- 15 *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

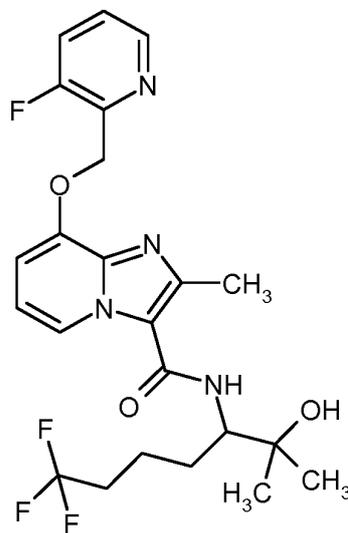


287 mg del compuesto del ejemplo 179 se separaron en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de TFA, caudal: 15 ml/min; 45  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm]. Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrato se concentró y se liofilizó.

- 5 Enantiómero A: 125 mg (99 % de ee)  
 $R_t$  = 3,78 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de TFA, caudal: 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

#### 10 Ejemplo 183:

*ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



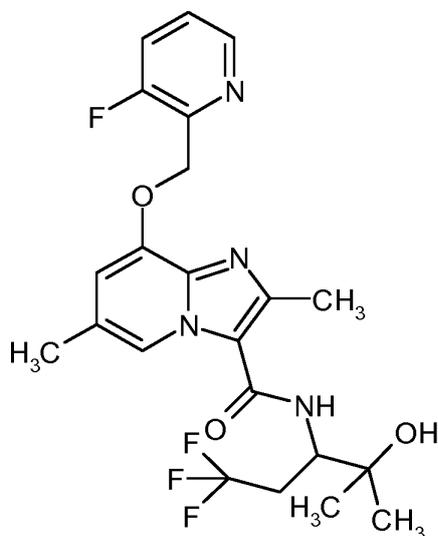
287 mg del compuesto del ejemplo 179 se separaron en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de TFA, caudal 15 ml/min; 45  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm]. Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrato se concentró y se liofilizó.

- 15 Enantiómero B: 104 mg (99 % de ee)  
 $R_t$  = 5.14 min [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de TFA, caudal: 1,0 ml/min; 40  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

#### Ejemplo 184

*rac*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-

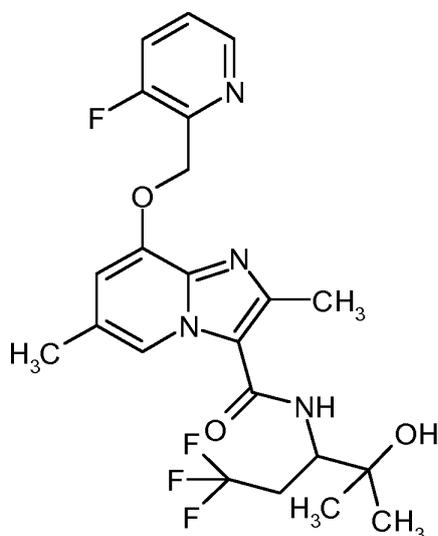
carboxamida (racemato)



- 298 mg (0,48 mmol) de 4,4,4-trifluoro-2-[(8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbonil)amino]butanoato de *rac*-metilo del Ejemplo 125A se dispusieron en atmósfera de argón en 4,68 ml de THF abs. y se añadieron gota a gota a 0 °C 0,4 ml (1,2 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo. La mezcla de reacción se agitó en primer lugar durante 15 min a 0 °C, después se dejó calentar a TA. Después de 3,5 h se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, el filtrado se concentró, se mezcló con agua/acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 87 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título.
- EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,78$  min  
EM (IEpos):  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>.
- RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,10$  (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 2,60 - 2,82 (m, 2H), 4,37 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 1H).

### Ejemplo 185

- 20 *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



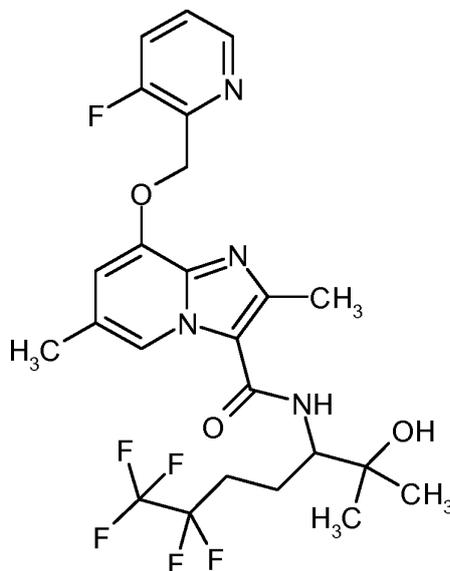
82 mg del Ejemplo 184 se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de ácido acético, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero B: 32 mg (99 % de ee)

$R_t$  = 5,12 min [Daicel Chiralcel OZ-H, 5mm, 250 x 4.6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de H<sub>2</sub>O; caudal: 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 235 nm].

### Ejemplo 186

- 5 *rac*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 10 71 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 121A se dispusieron con 78 mg (0,24 mmol) de TBTY y 143 mg (1,42 mmol) de 4-metilmorfolina en 1,3 ml de DMF abs. A continuación se añadieron 66 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de *rac*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol del Ejemplo 136A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto combinado se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 73 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

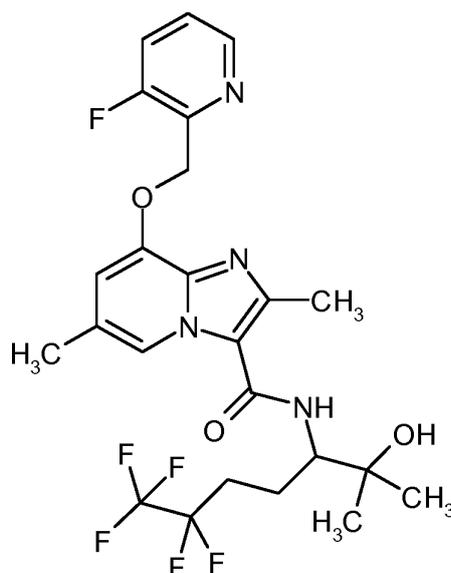
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,85 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 533 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 2,12 - 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,97 - 4,06 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 5,36 - 5,43 (m, 2H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), [otra señal oculta bajo el pico de disolvente].

### Ejemplo 187

- 25 *ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



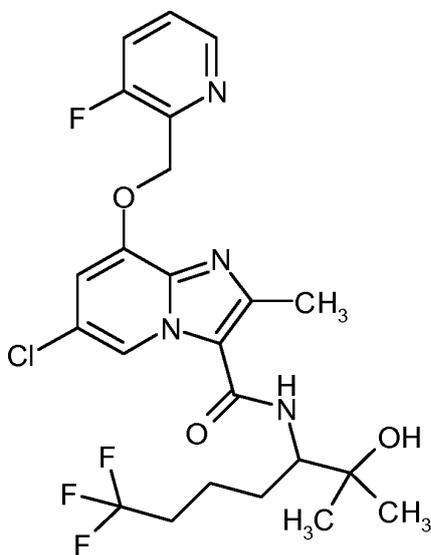
70 mg del Ejemplo 186 se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de iso-hexano, 20 % de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm].

5 Enantiómero B: 23 mg (99 % de ee)

$R_t$  = 7,27 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 80 % de iso-hexano, 20 % de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

#### Ejemplo 188

10 *ent*-6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



50 mg (0,15 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 129A se dispusieron con 50 mg (0,16 mmol) de TBTU y 45 mg (0,45 mmol) de 4-metilmorfolina en 0,52 ml de DMF abs. A continuación se añadieron 38 mg (0,16 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 104A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % del TFA). Las fracciones de producto combinadas se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 54 mg

20 (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

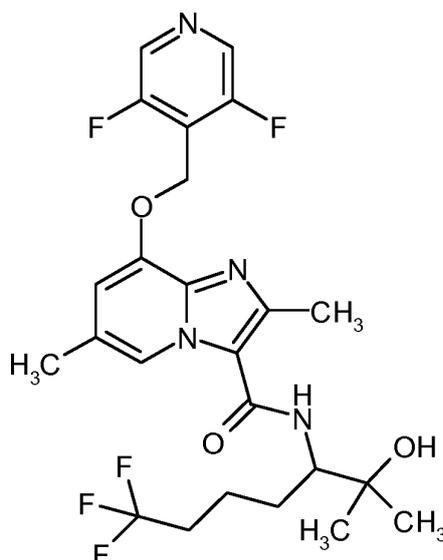
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,92 min

EM (IEpos):  $m/z$  = 517 (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,12 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 1H), 1,51 - 1,64 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,43 - 5,50 (m, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,55 - 8,59 (m, 1H).

### 5 Ejemplo 189

*ent*-8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



10 50 mg (0,15 mmol) de ácido 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 131A se dispusieron con 50 mg (0,16 mmol) de TBTU y 61 mg (0,60 mmol) de 4-metilmorfolina en 0,83 ml de DMF abs. A continuación se añadieron 45 mg (0,17 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-7,7,7-trifluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 104A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % del TFA). Las fracciones de producto combinadas se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 68 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

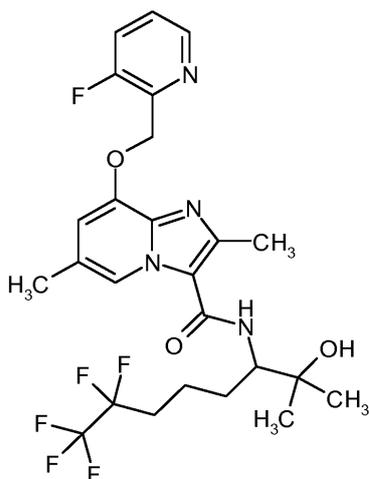
EM-CL (Método 17):  $R_t$  = 0,83 min

20 EM (IEpos):  $m/z$  = 515 ( $M+H$ ) $^+$ .

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,12 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 4,45 - 4,71 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,95 - 7,16 (m, 1H), 7,49 - 7,74 (m, 1H), 8,33 - 8,39 (m, 1H), 8,65 - 8,70 (m, 2H).

### 25 Ejemplo 190

*rac*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,8,8,8-pentafluoro-2-hidroxi-2-metiloctan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



210 mg (0,60 mmol) de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 121A se dispusieron en 3,8 ml de DMF abs. y se mezclaron con 211 mg (0,66 mmol) de TBTU y 241 mg (2,39 mmol) de 4-metilmorfolina. A continuación se añadieron 188 mg (0,66 mmol) de clorhidrato de *rac*-3-amino-7,7,8,8,8-pentafluoro-2-metiloctan-2-ol (racemato) del Ejemplo 142A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Después se mezcló con 34 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *rac*-3-amino-7,7,8,8,8-pentafluoro-2-metiloctan-2-ol (racemato) del Ejemplo 142A y se agitó durante una noche a TA. La mezcla se mezcló con agua, el sólido producido se filtró, se disolvió en acetonitrilo/metanol/TFA y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 247 mg

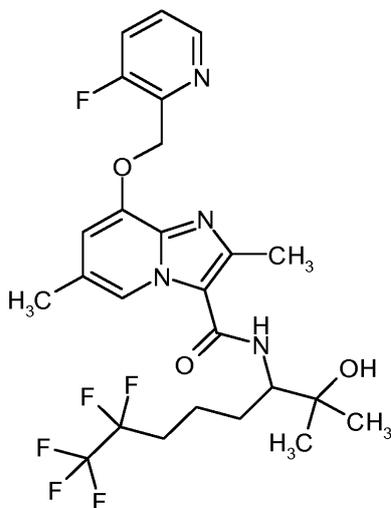
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,90$  min

EM (IEpos):  $m/z = 547$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,12$  (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,44 - 1,69 (m, 3H), 1,78 - 1,92 (m, 1H), 2,05 - 2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,93 - 4,05 (m, 1H), 4,50 - 4,62 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,47 - 8,53 (m, 1H).

## 20 Ejemplo 191

*ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,8,8,8-pentafluoro-2-hidroxi-2-metiloctan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

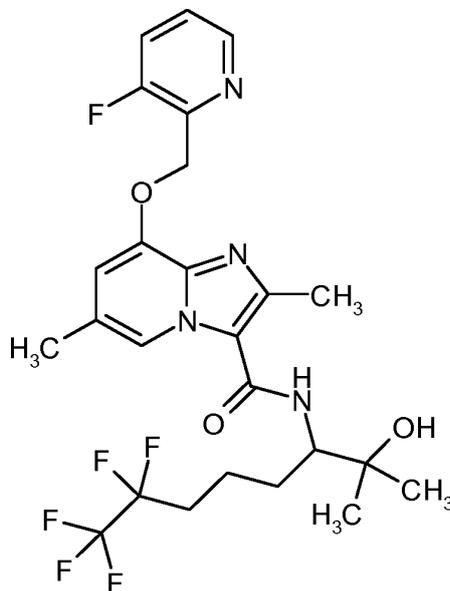


240 mg del Ejemplo 190 se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 100 % de etanol, caudal: 12 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm]. Enantiómero A: 114 mg (99 % de ee)

$R_t = 3,82$  min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 25 % de iso-hexano, 75 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 45 °C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 192**

*ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,8,8,8-pentafluoro-2-hidroxi-2-metiloctan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5

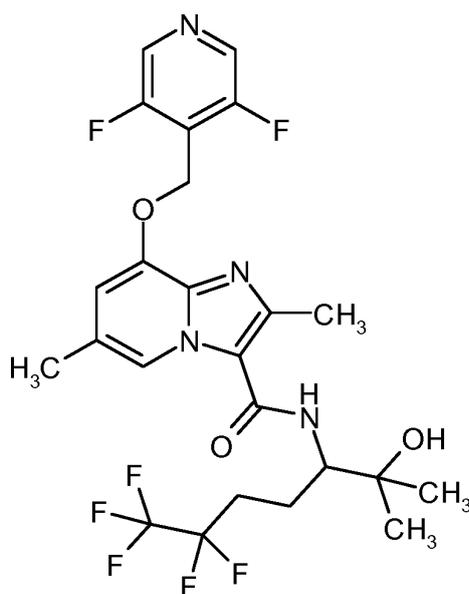
240 mg del Ejemplo 190 se separaron mediante separación preparativa en fase quiral en los enantiómeros (columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 100 % de etanol, caudal: 12 ml/min; 40  $^{\circ}$ C, detección: 220 nm).

Enantiómero B: 105 mg (99 % de ee)

10  $R_t$  = 6,77 min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 25 % de iso-hexano, 75 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 45  $^{\circ}$ C; detección: 220 nm].

**Ejemplo 193**

*ent*-8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



15

45 mg (0,14 mmol) de ácido 8-[(3,5-difluoropiridin-4-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 131A se dispusieron en 1 ml de DMF y se mezclaron con 52 mg (0,16 mmol) de TBTU y 54 mg (0,54 mmol) de 4-metilmorfolina. A continuación se añadieron 40 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-6,6,7,7,7-

pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 138A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Después se mezcló con 3,7 mg (0,01 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 138A y se agitó durante 4 h a TA. La mezcla se mezcló con agua/TFA y se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % deTFA). La

5 fracción de producto se concentró, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 64 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

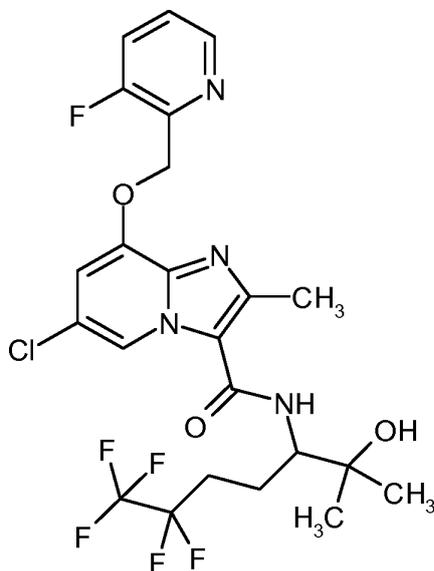
EM-CL (Método 1):  $R_t = 0,91$  min.

10 EM (IEpos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,98 - 4,06 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 5,39 - 5,46 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (s, 2H).

### Ejemplo 194

15 *ent*-6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



45 mg (0,13 mmol) de ácido 6-cloro-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 129A se dispusieron con 52 mg (0,16 mmol) de TBTU y 68 mg (0,67 mmol) de 4-metilmorfolina en 0,85 ml de DMF abs. A continuaciones se añadieron 40 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *ent*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 138A y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % deTFA). Las fracciones de producto combinadas se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 47 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

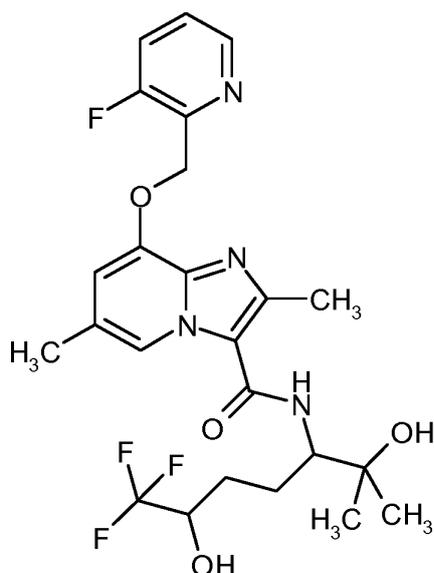
EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,07$  min

EM (IEpos):  $m/z = 553$  (M+H)<sup>+</sup>.

30 RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,65 - 1,79 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 1H), 2,13 - 2,31 (m, 2H), 2,53 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,97 - 4,07 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 5,43 - 5,50 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

### Ejemplo 195

35 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2,6-dihidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)



262 mg (0,51 mmol) de 6,6,6-trifluoro-*N*-({8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}carbonil)-5-hidroxinorleucinato de metilo (mezcla de estereoisómeros) del Ejemplo 144A se dispusieron en atmósfera de argón en 4,9 ml de THF abs. y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 0,85 ml (2,56 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo, se agitaron durante 15 min a 0 °C y se continuaron agitando durante una noche a TA. A 0 °C se añadieron 0,43 ml (1,28 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter de dietilo a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante una noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución de reacción se concentró a la mitad. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto se concentraron, se mezclaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 146 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

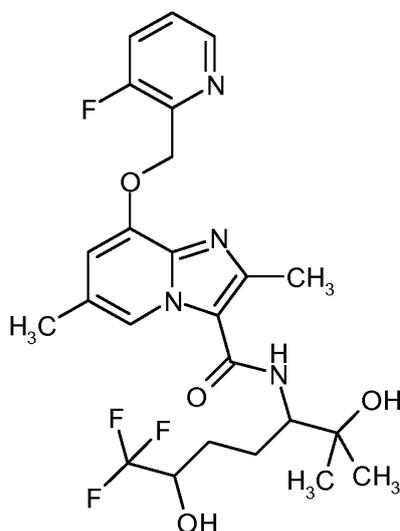
EM-CL (Método 17):  $R_t = 0,68$  min

EM (IEpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>.

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,48 - 1,58 (m, 2H), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,52 (s, 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 4,12 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 5,37 - 5,41 (m, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,47 - 8,53 (m, 1H).

### Ejemplo 196

*ent*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(7,7,7-trifluoro-2,6-dihidroxi-2-metilheptan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero D)



140 mg del Ejemplo 195 se separaron mediante dos separaciones preparativas en fase quiral en los enantiómeros.

Primera separación: Daicel Chiralcel OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 70 % de iso-hexano, 30 % de etanol, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm. El tercer pico de esta cromatografía quiral [datos analíticos:  $R_t$  = 22,22 min, Daicel IA, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de acetonitrilo, 50 % de *tert*-butil-metiléter, caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm] se separó mediante la siguiente separación en los dos estereoisómeros:

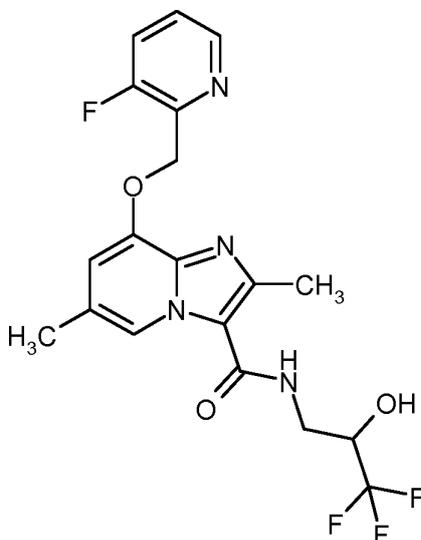
Segunda separación: Daicel Chiralcel AD-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, eluyente: 70 % de iso-hexano, 15 % de metanol, 15 % de isopropanol; caudal: 20 ml/min; 25 °C, detección: 220 nm.

Enantiómero D: 6,4 mg (>99 % de ee)

10  $R_t$  = 18,85 min [Daicel Chiralpak OZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 70 % de iso-hexano, 30 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

### Ejemplo 197

*rac*-8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



15 120 mg (0,34 mmol) de clorhidrato de ácido 8-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,6-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 121A se dispusieron junto con 169 mg (0,44 mmol) de hexafluorofato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU) y 176 mg (1,37 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,2 ml de DMF, se agitaron durante 50 min, a continuación se mezclaron con 66 mg (0,51 mmol) de *rac*-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y se agitaron durante 1,5 h a TA. La solución de reacción se mezcló con algunas gotas de agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se mezcló con diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 49 mg (32 % del valor teórico) del compuesto del título.

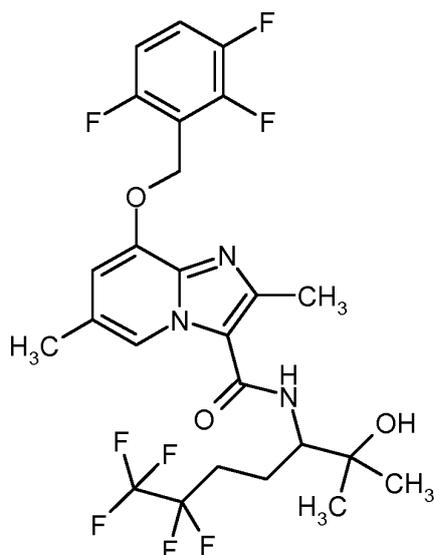
EM-CL (Método 1):  $R_t$  = 0,72 min

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

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,28 - 2,32 (m, 3H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 5,36 - 5,40 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,44-8,52 (m, 2H), [otras señales ocultas bajo los picos de disolvente].

### Ejemplo 198

30 *ent*-2,6-dimetil-*N*-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



40 mg (0,11 mmol) de ácido 2,6-dimetil-8-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 146A se dispusieron con 44 mg (0,14 mmol) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) y 0,05 ml (0,46 mmol) de 4-metilmorfolina en 0,8 ml de DMF, se mezclaron con *ent*-3-amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A) del Ejemplo 138A y se agitaron durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo todavía dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, el filtrado se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título (62 % del valor teórico).

EM-CL (Método 1):  $R_t = 1,02$  min

EM (IEpos):  $m/z = 568$  (M+H)<sup>+</sup>

RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,52 (s., 3H; superpuesto con pico de disolvente), 3,97 - 4,07 (m, 1H), 4,66 - 4,76 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,91 - 7,07 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,56 - 7,73 (m, 2H), 8,38 (s, 1H).

## B. Valoración de la eficacia farmacológica

Se usan las siguientes abreviaturas:

ATP	trifosfato de adenosina
Brij35	polioxietileno(23)lauriléter
BSA	albúmina sérica bovina
DTT	ditiotreitól
TEA	trietanolamina

Se puede mostrar el efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

### 25 B-1. Medición de actividad enzimática de GCs mediante comprobación con Ppi

La guanilciclase soluble (GCs) con estimulación convierte GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). El PPi se detecta con ayuda del procedimiento descrito en el documento WO 2008/061626. La señal que se produce en el ensayo aumenta con la progresión de la conversión y sirve como medida de la actividad enzimática de GCs. Con la ayuda de una curva de referencia de PPi se puede caracterizar de forma conocida la enzima, por ejemplo, en relación con la tasa de conversión, la capacidad de estimulación o la constante de Michaelis.

Realización del ensayo

Para la realización del ensayo se dispusieron 29  $\mu$ l de solución enzimática (guanilciclase soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka y col., Journal of Molecular Medicine 77(1999)14-23), en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, el 0,1 % de BSA (fracción V), el 0,005 % de Brij 35, pH 7,5) en la microplaca y se añadió 1  $\mu$ l de la solución de estimulador (3-morfolinosidnonimina 0-10 mM, SIN-1, Merck en DMSO). Se incubó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 20  $\mu$ l de mezcla de detección (luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (luciferasa de *Photinus pyralis*, Promega), deshidro-luciferina 29 mM (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72 (1957) 358), luciferina 122 mM (Promega), ATP 153 mM (Sigma) y DTT 0,4 mM (Sigma) en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, el 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij 35, pH 7,5). La reacción enzimática se inició

mediante la adición de 20  $\mu$ l de solución se sustrato (guanosin-5'-trifosfato 1,25 mM (Sigma) en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, el 0,1 % de BSA (fracción V), el 0,005 % de Brij 35, pH 7,5) y se midió de forma luminométrica continua.

**B-2. Efecto en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante**

- 5 Se determina el efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col. Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

En la siguiente tabla se reproducen valores de CEM (CEM = concentración eficaz mínima) representativos para los compuestos de acuerdo con la invención (en parte como valores medios de determinaciones individuales):

Tabla A:

Ejemplo	CEM [ $\mu$ M]	Ejemplo	CEM [ $\mu$ M]
1	0,05	101	0,1
2	0,03	102	0,1
3	0,1	103	0,1
4	0,1	104	0,1
5	0,1	105	0,03
6	0,1	106	0,3
7	0,3	107	0,1
8	0,3	108	0,1
9	0,5	109	0,1
10	0,3	110	0,3
11	1,5	111	0,01
12	3,0	112	0,03
13	3,0	113	0,03
14	3,0	114	0,03
15	0,1	115	0,01
16	1,0	116	0,3
17	3,0	117	0,03
18	0,1	118	0,3
19	1,0	119	0,3
20	1,0	120	1,0
21	1,0	121	0,03
22	1,0	122	0,03
23	0,3	123	0,03
24	1,0	124	0,3
25	0,1	125	0,3
26	2,0	126	0,1
27	0,3	127	0,3
28	0,65	128	0,3
29	0,1	129	3,0
30	0,3	130	1,0
31	1,0	131	0,01
32	1,0	132	0,03
33	0,3	133	0,01
34	0,3	134	0,3
35	0,3	135	0,1
36	0,1	136	3,0
37	0,3	137	3,0
38	0,3	138	0,1
39	0,03	139	0,03
40	0,1	140	0,03
41	3,0	141	0,1
42	1,0	142	0,1
43	0,16	143	0,03
44	0,3	144	0,3
45	0,65	145	> 10
46	3,0	146	1,0
47	0,3	147	0,1
48	1,0	148	0,03
49	2,0	149	0,1

## ES 2 640 616 T3

(continuación)

Ejemplo	CEM [ $\mu$ M]	Ejemplo	CEM [ $\mu$ M]
50	6,5	150	0,03
51	5,5	151	0,3
52	10	152	0,3
53	10	153	0,3
54	10	154	0,03
55	0,1	155	0,1
56	1,0	156	0,03
57	1,0	157	0,065
58	3,0	158	1,0
59	3,0	159	1,0
60	0,1	160	0,3
61	1,0	161	1,0
62	0,3	162	0,3
63	3,0	163	1,0
64	3,0	164	0,2
65	0,03	165	1,0
66	0,01	166	1,0
67	0,03	167	2,0
68	0,03	168	3,0
69	0,1	169	0,3
70	0,1	170	3,0
71	0,1	171	1,0
72	0,1	172	1,0
73	0,1	173	3,0
74	0,2	174	3,0
75	0,22	175	3,0
76	0,3	176	3,0
77	0,3	177	1,0
78	0,3	178	1
79	0,3	179	1
80	0,3	180	1
81	0,65	181	0,3
82	0,3	182	0,65
83	0,3	183	0,3
84	0,3	184	1
85	0,38	185	0,3
86	0,65	186	1
87	1,0	187	1
88	1,0	188	0,3
89	1,0	189	1
90	1,0	190	1
91	1,0	191	3
92	1,0	192	2
93	1,0	193	1
94	3,0	194	0,53
95	3,0	195	10
96	3,0	196	3
97	1,0	197	3
98	3,0	198	0,03
99	3,0		
100	0,03		

### **B-3. Efecto de relajación vascular *in vitro***

- 5 Se aturden conejos mediante un golpe en la nuca y se desangran. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se corta en anillos de 1,5 mm de anchura y se lleva individualmente con una pretensión en baños de órganos de 5 ml con una solución de Krebs-Henseleit expuesta a gas de carbógeno, caliente a 37 °C, con la siguiente composición (en cada caso mM): cloruro sódico: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro de calcio-dihidrato: 1; sulfato de magnesio-heptahidrato: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se registra con celdas Statham UC2, se intensifica y se digitaliza a través de transformador A/D
- 10 (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) y se registra en paralelo en dispositivos de escritura de líneas. Para

la generación de una contráctil se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en una concentración creciente. Después de varios ciclos de control se añade la sustancia que se va a examinar en cada ciclo adicional en una dosificación en cada caso creciente y se compara la magnitud de la contracción con la magnitud de la contracción conseguida en el último ciclo previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la magnitud del valor del control en un 50 % (valor de  $CI_{50}$ ). El volumen de aplicación convencional asciende a 5  $\mu$ l, el porcentaje de DMSO en la solución de baño se corresponde con el 0,1 %.

#### **B-4. Medición de la tensión arterial en ratas narcotizadas**

Se anestesian ratas Wistar macho con un peso corporal de 300 – 350 g con tiopental (100 mg/kg i.p.). Después de la traqueotomía se introducirá en la arteria femoral un cateter para medir la tensión arterial. Las sustancias que se van a ensayar se administran como soluciones por vía oral mediante sonda esofágica o a través de la vena femoral por vía intravenosa (Stasch y col. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

#### **B-5. Medición de la tensión arterial radiotelemétrica en ratas despiertas espontáneamente hipertensivas**

Para la medición descrita a continuación de la tensión arterial en ratas despiertas se emplea un sistema de telemetría disponible en el mercado de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU.

El sistema se compone de 3 componentes principales:

- transmisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®)
- receptores (receptores de Physiotel®) que están conectadas a través de un multiplexor (DSI Data ExchangeMatrix) con un
- ordenador de adquisición de datos

La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de tensión arterial, frecuencia cardiaca y movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

#### Material animal

Los experimentos se llevan a cabo en ratas hembra adultas espontáneamente hipertensivas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. Se cruzaron SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 a partir de ratas macho Wistar Kyoto con tensión arterial muy elevada y hembra con tensión arterial ligeramente elevada y se cedieron en la F13 al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos.

Los animales de experimentación se mantuvieron individualmente en jaulas de Makrolon tipo 3 después de la implantación del transmisor. Tienen acceso libre a pienso convencional y agua.

El ritmo día – noche en el laboratorio de experimentación se cambia mediante iluminación de la habitación a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 de la tarde.

#### Implantación del transmisor

Los transmisores de telemetría TA11 PA – C40 empleados se implantan quirúrgicamente a los animales de experimentación al menos 14 días antes del primer empleo de ensayo en condiciones asépticas. Los animales instrumentados de esta manera se pueden emplear de forma repetida después de la cicatrización de la herida y del arraigo del implante.

Para la implantación, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasura una amplia área en el lado abdominal y se desinfecta. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición del sistema lleno de líquido por encima de la bifurcación en sentido craneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBonD TM, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa por capa la herida.

Posquirúrgicamente se administra un antibiótico para la profilaxis de infección (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.).

#### Sustancias y soluciones

Cuando no se describa de otro modo, las sustancias que se van a examinar se administran por vía oral en cada caso a un grupo de animales (n=6) a través de una sonda esofágica. Las sustancias de ensayo de forma correspondiente con un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, se disuelven en mezclas de disolventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5 %.

Como control se emplea un grupo de animales tratado con disolvente.

Desarrollo del ensayo

El equipo de medición de telemetría existente está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (Vaño mes día).

5 A las ratas instrumentadas que viven en la instalación está asignada en cada caso una antena receptora propia (1010 Receiver, DIS).

10 Los transmisores implantados se pueden activar desde el exterior a través de un conmutador magnético incorporado. Se conmutan a transmisión previamente al ensayo. Las señales irradiadas se pueden registrar a través de un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) en línea y tratarse correspondientemente. El almacenamiento de los datos se realiza en cada caso en un fichero abierto para esto que lleva el número del ensayo.

15 Durante el desarrollo convencional se miden a lo largo de cada caso 10 segundos  
 Tensión arterial sistólica (SBP)  
 Tensión arterial diastólica (DBP)  
 Presión arterial media (MAP)  
 Frecuencia cardiaca (HR)  
 Actividad (ACT)

20 El registro de valor de medición se repite de forma controlada por ordenador con intervalos de 5 minutos. Los datos fuente obtenidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se almacenan en datos individuales. Se pueden obtener otros detalles técnicos de la extensa documentación de la empresa fabricante (DSI).

Cuando no se describe de otro modo, la administración de las sustancias de prueba el día del ensayo se produce a las 9:00 horas. Después de la administración se miden durante 24 horas los parámetros que se han descrito anteriormente.

Evaluación

25 Después del final del ensayo, los datos individuales obtenidos se clasifican con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valor vacío se asume aquí 2 horas antes de la administración, de tal manera que el conjunto de datos seleccionado comprende el periodo de tiempo desde las 7:00 h el día del ensayo hasta las 9:00 horas al día siguiente.

30 Los datos se alisan a través de un tiempo preajutable mediante determinación de valor medio (promedio 15 minutos) y se transfieren a un soporte de datos como archivo de texto. Los valores medidos preclasificados y comprimidos de este modo se transfieren a plantillas de Excel y se representan de forma tabulada. El almacenamiento de los datos obtenidos se realiza por día de ensayo de un fichero propio que lleva el número del ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se almacenan en formato papel en ficheros clasificados por números.

Bibliografía:

35 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

40 **B-6. Determinación de parámetros farmacocinéticos después de la administración intravenosa y oral**

45 Se determinan los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención en ratones CD-1 macho, ratas Wister macho y perros Beagle hembra. La administración intravenosa se realiza en ratones y ratas mediante una formulación de plasma/DMSO con especificidad de especie y en perros mediante una formulación de agua/PEG400/etanol. La administración oral de la sustancia disuelta mediante sonda esofágica se lleva a cabo en todas las especies basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol. En el caso de las ratas, para facilitar la extracción de sangre antes de la administración de la sustancia se coloca un catéter de silicona en la *vena yugular externa* derecha. La operación se realiza al menos un día antes del ensayo con anestesia con isoflurano y con la administración de un analgésico (Atropin/Rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La extracción de sangre (por normal general más de 10 puntos de tiempo) se realiza en una ventana temporal que incluye puntos de tipo terminales de al menos 24 a como máximo 72 horas después de la administración de la sustancia. La sangre se conduce durante la extracción en tubos heparinizados. Así entonces mediante centrifugación se obtiene el plasma sanguíneo y se almacena dado el caso hasta el procesamiento posterior a -20 °C.

A las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención, muestras de calibración y cualificador se añade un patrón interno (este puede ser también una sustancia químicamente no relacionada) y le sigue una precipitación de

5 proteína mediante acetonitrilo en exceso. Después de la adición de una solución tampón que está adaptada a las condiciones de LC y posterior agitación vorticial se centrifuga a 1000 g. El sobrenadante se mide mediante EM/EM-CL mediante el uso de columnas de fase inversa C18 y mezclas de eluyentes variables. La cuantificación de las sustancias se realiza mediante las alturas o área de pico de cromatogramas iónicos extraídos de experimentos de control de iones seleccionados específicos.

De las evoluciones establecidas de concentración en plasma-tiempo se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como ABC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{1/2}$  (semivida terminal), F (biodisponibilidad), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (aclaramiento) mediante un programa de cálculo farmacocinético validado.

10 Ya que se realiza la cuantificación de la sustancia en plasma se tiene que determinar la distribución en sangre/plasma de la sustancia para adaptar de manera correspondiente los parámetros farmacocinéticos. Para esto se incuba una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de la correspondiente especie durante 20 min en la mezcladora de rodillos basculantes. Después de la centrifugación a 1000 g se mide la concentración en el plasma (mediante EM/EM-CL; véase anteriormente) y se establece mediante formación de corriente el valor de  $C_{sangre}/C_{plasma}$ .

15 La Tabla B muestra datos de compuestos representativos de la presente invención después de la administración intravenosa, así como peroral en ratas:

Tabla B:

Ejemplo	ABC <sub>norm</sub> [kg·h/l]	CL <sub>sangre</sub> [l/h/kg]	$t_{1/2}$ [h]	MRT [h]
181	2,5	0,56	3,4	3,3
187	2,0	0,71	4,6	4,0
188	2,3	0,53	1,7	2,5
194	2,9	0,44	6,2	8,4

### B-7. Examen del metabolismo

20 Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención, los mismos se incuban con citocromo P450 (CYP) humano recombinante, enzimas, microsomas hepáticos o con hepatocitos frescos primarios de distintas especies animales (por ejemplo, rata, perro) y también de origen humano para obtener y comparar informaciones acerca de un metabolismo hepático de fase I y fase II lo más completo posible, así como acerca de las enzimas que intervienen en el metabolismo.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10  $\mu$ M. Para esto se prepararon soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo y después se pipetearon con una dilución 1:100 en la preparación de incubación. Los microsomas hepáticas y las enzimas recombinantes se incubaron en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH compuesto por NADP<sup>+</sup> 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa a 37 °C. Después de un tiempo de incubación de 0 – 4 h, las preparaciones de incubación se detuvieron con acetónitrilo (concentración final aproximadamente 30 %) y se retiró mediante centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras detenidas de este modo se analizaron directamente o se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

35 El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección con ultravioleta y espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para esto, los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografiaron con columnas adecuadas de fase inversa C18 y mezclas variables de eluyentes de acetónitrilo y solución acuosa de formiato de amonio 10 mM o el 0,05 % de ácido fórmico. Los cromatogramas de UV junto con los datos de espectrometría de masas sirven para identificar, aclarar la estructura y estimar cuantitativamente los metabolitos y para la reducción metabólica cuantitativa de los compuestos de acuerdo con la invención en las preparaciones de incubación.

### B-8. Ensayo de permeabilidad de Caco-2

45 La permeabilidad de una sustancia de ensayo se determinó con ayuda de la línea celular Caco-2 en un modelo *in vitro* establecido para predicciones de permeabilidad en la barrera gastrointestinal (Artursson, P. y Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Las células Caco-2 (ACC n.º 169, DSMZ,

Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Alemania) se sembraron en placas de 24 pocillos con inserto y se cultivaron de 14 a 16 días. Para los estudios de permeabilidad, la sustancia de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó con tampón de transporte (solución salina tamponada de Hanks, Gibco/Invitrogen, con glucosa 19,9 mM y HEPES 9,8 mM) hasta la concentración de ensayo final. Para determinar la permeabilidad desde apical hasta basolateral ( $P_{ap}A-B$ ) de la sustancia de ensayo, la solución se puso con la sustancia de ensayo sobre el lado apical de la monocapa de células Caco-2 y el tampón de transporte en el lado basolateral. Para determinar la permeabilidad de este basolateral hasta apical ( $P_{ap}B-A$ ) de la sustancia de ensayo, la solución con la sustancia de ensayo se puso en el lado basolateral de la monocapa de células Caco-2 y el tampón de transporte en el lado apical. Al comienzo del experimento se tomaron muestras del respectivo compartimento de donador para garantizar el balance másico). Después de una incubación de dos horas a 37 °C se tomaron muestras de ambos compartimentos. Las muestras se realizaron mediante EM/EM-CL y se calcularon los coeficientes de permeabilidad aparentes ( $P_{ap}$ ). Se determinó la permeabilidad de Lucifer Yellow para cada monocapa de células para garantizar la integridad de la capa celular. También se determinó la permeabilidad de atenolol (marcador de baja permeabilidad) y sulfosalacina (marcador de excreción activa) en cada ciclo de ensayo como control de calidad.

### 15 **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden traspasar del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

#### **Comprimido:**

##### Composición:

20 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de compromiso 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

#### **Producción:**

25 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo del prensado se usó una fuerza de prensa de 15 kN.

#### **Suspensión que se puede aplicar por vía oral:**

30 Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

##### Preparación:

35 El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. La adición del agua se realizó con agitación. Hasta la finalización del hinchamiento de Rhodigel se agitó durante aproximadamente 6 h.

#### **Solución que se puede administrar por vía oral:**

##### Composición:

40 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 20 g de solución oral.

##### Preparación:

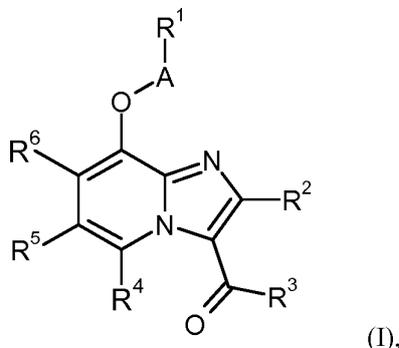
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la completa disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

45 **Solución i.v.:**

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de la saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa del 5 % y/o solución de PEG 400 del 30 %). La solución obtenida se filtra a esterilidad y se carga en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 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>), piridilo o fenilo,

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

pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) con uno 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

10 entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

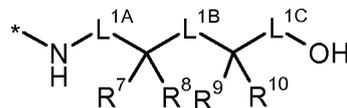
y

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

15 con un puente de difluorometilendioxi,

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 fórmula



20

en la que

\* representa el punto de enlace al grupo carbonilo,

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

en la que alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de 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>),

25

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 la que alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de 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>),

30

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

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

35 en la que benciloxi está sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, y

en la que además alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con hidroxilo,

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

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

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenoilo (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>),

40

alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, fenoxi y benciloxi,

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

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

5 y en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de 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>),

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

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 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en la que 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 de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 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>), 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 a 6 miembros,

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

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

2. Compuesto de fórmula (I) 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>), piridilo o fenilo,

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

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

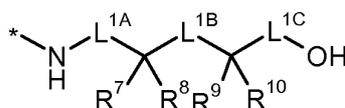
pudiendo estar sustituido piridilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y

30 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi o pudiendo estar sustituido en 2 átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente de difluorometilendioxo,

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

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



en la que

\* representa el punto de enlace al grupo carbonilo,

40 L<sup>1A</sup> representa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en la que alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de 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>),

45 en la que alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de 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>), alquenilo (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>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

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

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

en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, 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>),

y

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

5

alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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

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

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,

10

en la que 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 de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>9</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

15

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

en la que fenoxi está sustituido con 1 a 3 sustituyentes halógeno, estando sustituido benciloxi con 1 a 3 sustituyentes halógeno

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

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

20

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>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</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,

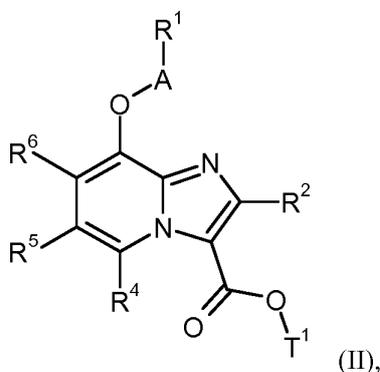
R<sup>6</sup> representa hidrógeno, ciano o halógeno,

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

25

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque,**

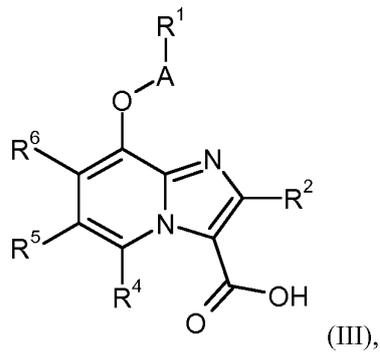
[A] un compuesto de fórmula (II)



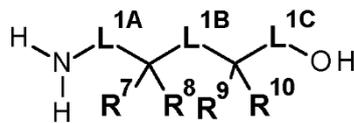
30

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base o un ácido adecuado hasta dar un ácido carboxílico de acuerdo con la fórmula (III)

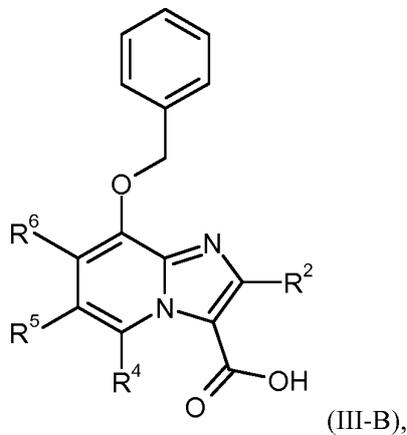


en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y el mismo a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (IV-A)

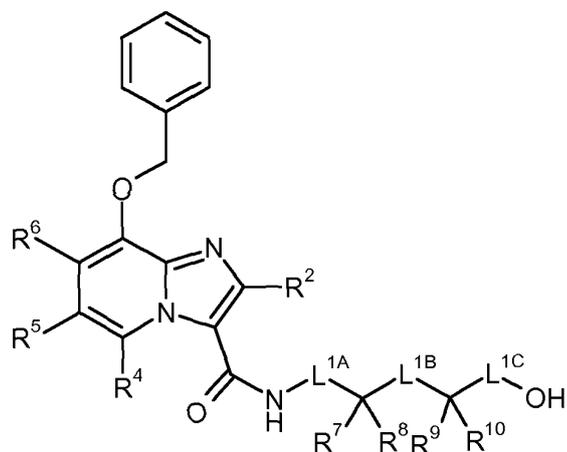


5

en la que L<sup>1A</sup>, L<sup>1B</sup>, L<sup>1C</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente o [B] un compuesto de fórmula (III-B)



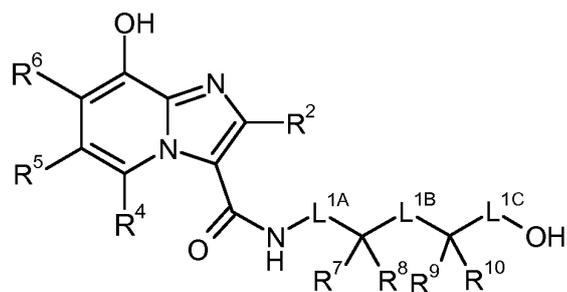
10 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, se hace reaccionar en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento de amida con una amina de fórmula (IV-A) hasta dar un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A)

en la 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>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

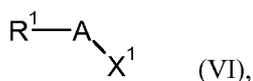
5 del mismo a continuación según procedimientos conocidos por el experto en la materia se escinde el grupo bencilo y se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula (V-A)



(V-A)

en la 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>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)



10

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

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

15 y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

5. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, 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 arterioesclerosis.

6. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

7. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo compuesto por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes de efecto antitrombótico, agentes que reducen la tensión arterial así como

25

agentes que modifican el metabolismo lipídico.

8. Medicamento según las reivindicaciones 6 o 7 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas y arterioesclerosis.