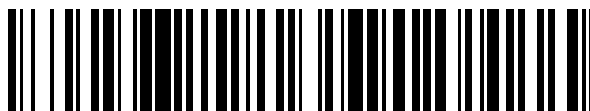


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 671**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2012 PCT/US2012/052621**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 12756879 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2751102**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de cinasa c-kit**

30 Prioridad:

01.09.2011 US 201161530028 P

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

25.11.2019

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**YEH, VINCE;
LI, XIAOLIN;
LIU, XIAODONG;
LOREN, JON;
MOLTENI, VALENTINA;
NABAKKA, JULIET;
NGUYEN, BAO y
PETRASSI, HANK MICHAEL JAMES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 732 671 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones como inhibidores de cinasa c-kit

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de cinasas PDGFR y/o c-kit, y a estos compuestos para su uso en métodos de tratamiento.

Antecedentes de la invención

10 Las proteína-cinasas (PK) son un gran conjunto de fosforiltransferasas relacionadas estructuralmente que tienen estructuras muy conservadas y funciones catalíticas. Las proteína-cinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal del ATP al grupo hidroxilo de residuos de tirosina, serina y/o treonina de proteínas, y se clasifican, por consiguiente, en familias según los sustratos que fosforilan: cinasas de tirosinas proteínicas (PTK) y cinasas de serinas/treoninas proteínicas.

15 Las proteína-cinasas desempeñan un papel crucial en el control del crecimiento y la diferenciación celular, y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en los que las proteína-cinasas son mediadores clave de señales celulares que dan lugar a la producción de factores de crecimiento y citocinas. La sobreexpresión o una expresión inapropiada de proteína-cinasas normales o mutantes desempeña un papel significativo en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos que incluyen trastornos del sistema nervioso central tales como el alzhéimer, trastornos inflamatorios tales como la artritis, osteopatías tales como la osteoporosis, trastornos metabólicos tales como la diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como la angiogénesis, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, reestenosis, esquizofrenia, sensación dolorosa, rechazo de trasplante y enfermedades infecciosas tales como infecciones víricas y fúngicas.

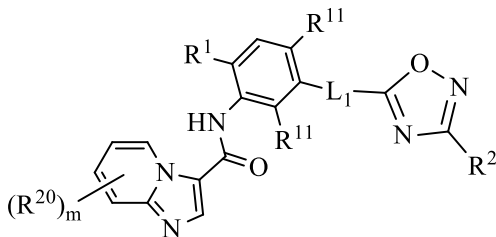
20 El documento WO 2008/058037 da a conocer derivados de imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de cinasas PDGFR y/o c-kit para su uso en el tratamiento de varios trastornos, tales como el síndrome del intestino irritable, trastornos autoinmunitarios, hipertensión arterial pulmonar, diabetes y fibrosis. El documento WO 2008/058037 no da a conocer compuestos de la presente invención.

25 El documento US 2007/072862 da a conocer derivados de imidazo[1,2-a]piridina útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades medidas por proteína-cinasas que incluyen enfermedades autoinmunitarias e inflamación. El documento US 2007/072862 no da a conocer compuestos de la presente invención.

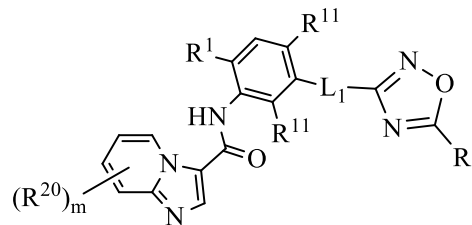
Sumario de la invención

30 En la presente se describen compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son inhibidores de cinasa c-kit o inhibidores de cinasas c-kit y PDGFR (PDGFR α y PDGFR β).

35 En un aspecto proporcionado en la presente, tales compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I) o Fórmula (II):



Fórmula (I)



Fórmula (II)

40 donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

45 R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₁ es un enlace, -NH- o -C(=O)NH-;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

50 R² es R³ o L₂R³;

R^3 se selecciona a partir de un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, donde el cicloalquilo C_3-C_8 sustituido de R^3 está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^4$, $-CN$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $=N-OR^4$, $=N-O-(CR^{9_2})_nR^5$, $-C(=O)NR^{4_2}$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, $=CH_2$, $=CH(CR^{9_2})_nOR^4$, R^8 , $-(CR^{9_2})_nR^8$, alcoxi C_1-C_6 deuterado, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^{9_2})_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^{9_2})_nOR^4$, un dioxolano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C_1 , un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OR^4$ y R^8 ; cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 ; cada R^6 se selecciona independientemente a partir de $-NHC(O)OR^4$, $-OR^4$ y $-(CR^{9_2})_nOR^4$; cada R^7 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 ;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R^8 están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$; cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R^{10} están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 o 3, y
 cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II),

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, F, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , deuterio, alquilo C_1-C_6 deuterado, $-CN$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(O)R^4$, R^{10} , $-(CR^{9_2})_nR^{10}$, $-((CR^{9_2})_nO)_nR^4$, $-(CR^{9_2})_nO(CR^{9_2})_nR^7$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-(CR^{9_2})_nCN$;

o m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de alquilo C_1-C_6 y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C_1-C_6 ;

L_1 es un enlace, $-NH-$ o $-C(=O)NH-$;

L_2 es $-(CR^{9_2})_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^{9_2})_nO-$, $-NH-$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)-$ o $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 es R^3 o L_2R^3 ;

R^3 se selecciona a partir de un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, donde el cicloalquilo C_3-C_8 sustituido de R^3 está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^4$, $-CN$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $=N-OR^4$, $=N-O-(CR^{9_2})_nR^5$, $-C(=O)NR^{4_2}$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, $=CH_2$, $=CH(CR^{9_2})_nOR^4$, R^8 , $-(CR^{9_2})_nR^8$, alcoxi C_1-C_6 deuterado, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^{9_2})_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^{9_2})_nOR^4$,

un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

5 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

10 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

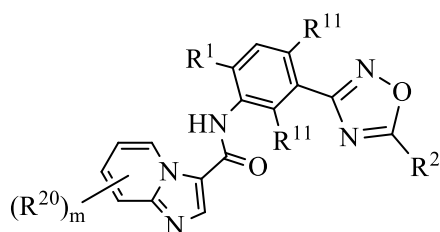
R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

30 t es 1, 2 o 3, y

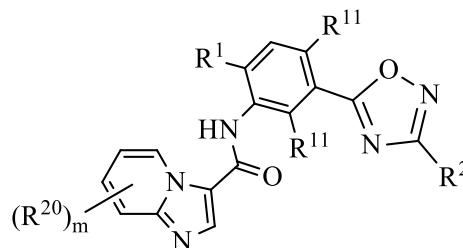
35 cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf):

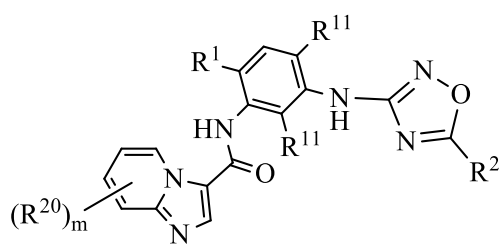
45



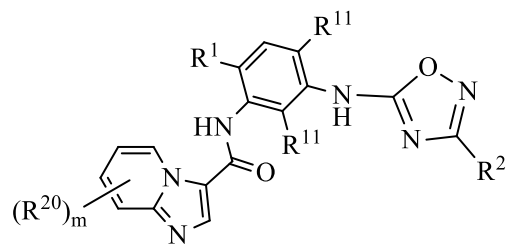
Fórmula (Ia)



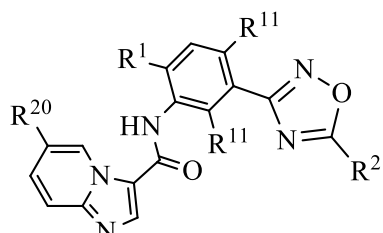
Fórmula (IIa)



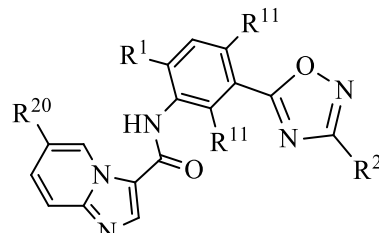
Fórmula (Ib)



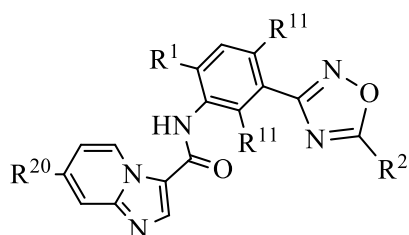
Fórmula (IIb)



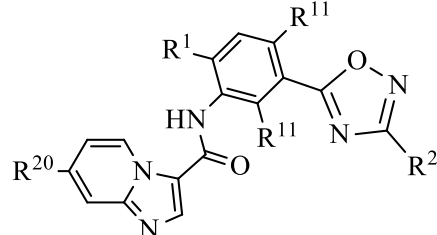
5 Fórmula (Ic)



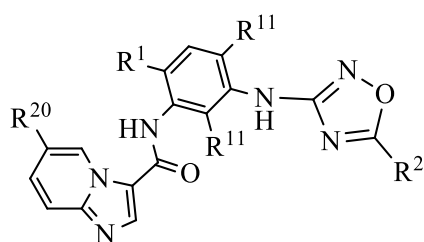
Fórmula (IIc)



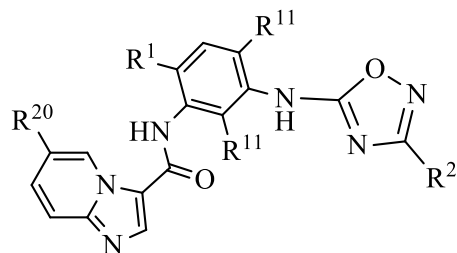
Fórmula (Id)



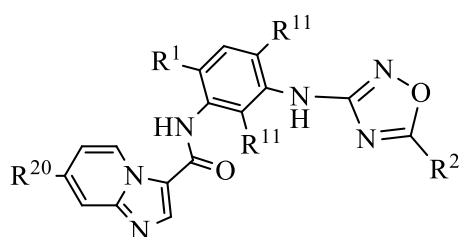
Fórmula (IId)



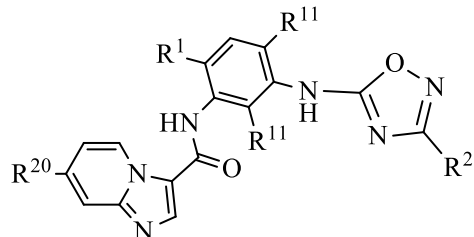
10 Fórmula (Ie)



Fórmula (IIe)



Fórmula (If)



Fórmula (IIf)

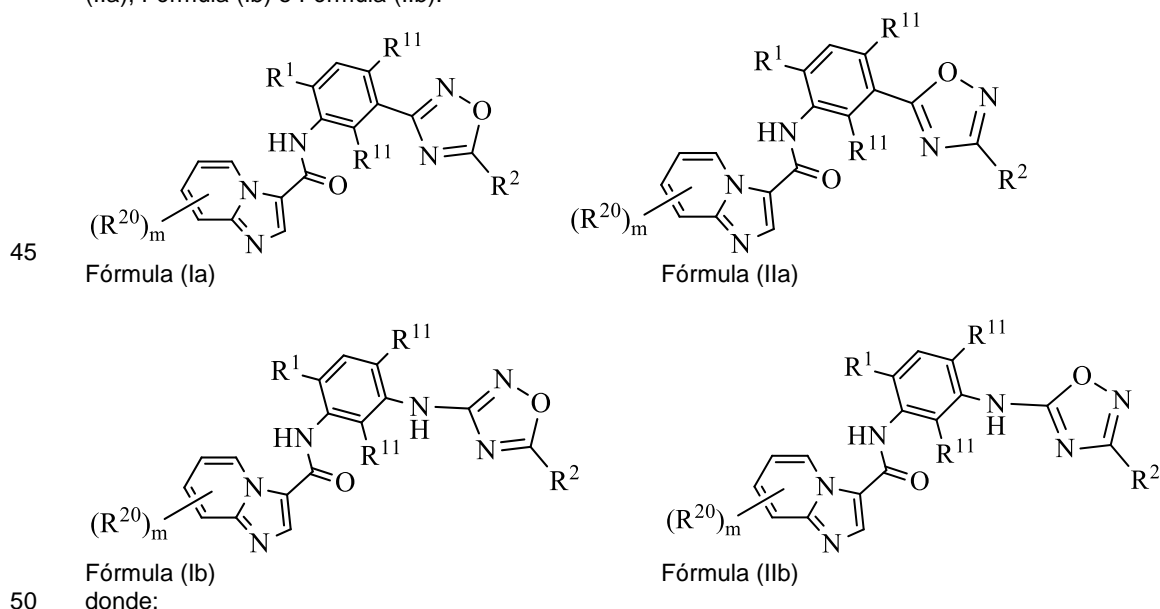
- 15 donde:
- m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
- o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
- 20 R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;
- cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;
- L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;
- R² es R³ o L₂R³;
- 25 R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸; cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆; R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆; cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴; cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆; R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆; R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; t es 1, 2 o 3, y cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (Ia), Fórmula (Ila), Fórmula (Ib), Fórmula (Ilb), Fórmula (Ic), Fórmula (Ilc), Fórmula (Id), Fórmula (Ild), Fórmula (Ile), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (If), m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, -F, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_nR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN; o m es 4 y R²⁰ es deuterio; R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo; cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆; L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-; R² es R³ o L₂R³; R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a

- espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;
- 5 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;
- R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;
- 10 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;
- cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;
- R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,
- 15 donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 20 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;
- R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,
- 30 donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 35 t es 1, 2 o 3, y
- 40 cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (Ia), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) o Fórmula (Ib):



- m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
- o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
- 5 R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;
- cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;
- L₂ es -(CR⁹)_n, -CHR⁶, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;
- R² es R³ o L₂R³;
- 10 R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,
- donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;
- 20 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;
- R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;
- 25 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;
- cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;
- R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 40 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;
- R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 55 t es 1, 2 o 3, y
- cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb),
- 60 m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, -F, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
- o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
- R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;
- 65 cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L_2 es $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, $-NH-$, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$ o $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 es R^3 o L_2R^3 ;

R^3 se selecciona a partir de un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido,

donde el cicloalquilo C_3-C_8 sustituido de R^3 está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^4$, $-CN$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $=N-OR^4$, $=N-O-(CR^9_2)_nR^5$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, $=CH_2$, $=CH(CR^9_2)_nOR^4$, R^8 , $-(CR^9_2)_nR^8$, alcoxi C_1-C_6 deuterado, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C_1-C_6 , un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C_1 , un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OR^4$ y R^8 ;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 ;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de $-NHC(O)OR^4$, $-OR^4$ y $-(CR^9_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 ;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R^8 están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R^{10} están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 o 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIIf), R^1 se selecciona a partir de $-CH_3$ y F.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIIf), R^1 es $-CH_3$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIIf), cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, F y $-CH_3$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula

(Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R¹¹ es H.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N y O, y un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N y O sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo y *t*-butilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de ciclopropilo o morfolinilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de OH y -CH₂OH.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ y -CF₃.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R⁸ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido y un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R² es R³.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R³ se selecciona a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, =N-OCH₃, =N-OCH₂CH₃, =N-OCH(CH₃)₂, =N-OH, =N-O-CH₂R⁵, =N-O-CH₂CH₂R⁵, -NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OH, -NHS(=O)₂CH₃, -N(C(=O)OCH₃)₂, =CH₂, =CHCH₂CH₂OH, -OCD₃, ciclopropilo, triazolilo, pirazolilo, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con un -CH₃, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, piperidinilo y piperazinilo sustituido con un -CH₃, o R³ es una ciclobutanona o una ciclopentanona.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), cada R¹¹ es H.

(Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R³ es ciclopropilo sustituido con 1 o 2 F, o R³ es ciclobutilo sustituido con 2.

5 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹²)_nOR⁴, R¹⁰, -(CR⁹²)_nR¹⁰, -((CR⁹²)_nO)R⁴, -(CR⁹²)_nO(CR⁹²)_nR⁷, -(CR⁹²)_nC(=O)R⁴ y -C(=O)N(R⁴)₂.

10 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, -F, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -CN, -OCHF₂, -C(CH₃)OH, -CH₂OCH₂CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -C(=O)NH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(=O)CH₃, -CH₂OH y -CH₂OCH₃.

15 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), m es 1 y R²⁰ es -CH₃.

20 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), m es 1 y R²⁰ es H.

25 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R¹⁰ se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(CR⁹²)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵ y -S(=O)₂R⁴, o R¹⁰ se selecciona a partir de una oxazolidin-2-ona y una pirrolidin-2-ona.

35 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (Ile), Fórmula (If) o Fórmula (Ilf), R¹⁰ se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -S(O)₂CH₃ y -CH₂CH₂-R₅.

45 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb), m es 4 y R²⁰ es deuterio.

Ciertas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se seleccionan a partir de:
 N-{5-[3-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(3-oxociclopentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-(hidroxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-(metoxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(6*R*)-6-metil-5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(5,9-dioxaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(6*S*)-6-metil-5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3,3-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-(etoxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-[(ciclopropilmetoxi)imino]ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[3-[(propan-2-iloxi)imino]ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-(2-metoxietoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-metoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}carbamato de *tert*-butilo; N-{5-[5-(1-

metanosulfonamidociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{1-[3-(3-
 {imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}-*N*-(metoxicarbonil)carbamato de metilo; *N*-
 {1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}carbamato de metilo; *N*-(5-[5-[3-
 5 hidroxil-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{3-(3-
 {imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}carbamato de 1-metilciclopropilo; *N*-{1-[3-(3-
 {imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil}carbamato de metilo; *N*-(5-[5-(1-
 metanosulfonamidociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(1-
 (dimetilamino)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-[5-(3-
 10 metilidenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3-ciclopropil-3-
 hidroxilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3-(3-
 hidroxipropilideno)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-(5-(5-
 oxaespiro[3.4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-((3,3-
 difluorociclobutil)amino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-(5-
 15 [(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3-
 fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-
 1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-
 1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2-hidroxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 20 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-
 (3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxietil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-
 a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-3-
 25 il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxi-
 2-metilpropil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-[5-(3-(1-*H*-pirazol-1-il)ciclobutil]-1,2,4-
 oxadiazol-3-il)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-6-(1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 30 fluorofenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-
 oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-
 (3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-*H*-pirazol-4-
 35 il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-[1-(2-
 (morfolin-4-il)etil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-
 3-il]-2-metilfenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-
 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-
 40 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(2-(1-
 hidroxilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-
 (5-ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-dimetilciclobutil)-1,2,4-
 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 45 metilfenil)-7-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-ciano-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-
 3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-
 6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-
 50 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-7-(1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-
 3-il]-2-metilfenil)-7-[1-(2-hidroxietil)-1-*H*-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,4-dimetilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 55 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-
 (3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-ciano-*N*-(5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(5-ciclopentil)-1,2,4-
 60 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-(5-(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-
 oxadiazol-3-il)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]-2-metilfenil)-6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3-etilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-
 3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-
 6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 65 il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil)-6-(1-*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-
 2-metilfenil)-6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-
 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[3-(metoximetil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(5-[5-(2,2-
 difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-[5-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraeteroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-fluoro-N-(5-{5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[1-(metoximetil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-[1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(6-hidroxi-3-heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-metil-N-(2-metil-5-{5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-metil-N-(2-metil-5-{5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(3,3-difluoro-1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de metilo; N-(3,3-difluoro-1-[3-(4-metil-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de metilo y N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.
- Otras realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se seleccionan a partir de:
- N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y N-(5-{5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.
- Ciertas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se seleccionan a partir de:
- N-(5-{5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3*Z*)-3-(metoxiimino)ciclopentil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3*Z*)-3-(hidroxiimino)ciclopentil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[3-(morfolin-4-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[3-[(2-(morfolin-4-il)etoxi]imino)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo; N-(5-{5-(3-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-metanosulfonamidociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil)carbamato de 1-metilciclopropilo; N-(5-{5-(1-aminociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(2-metoxiacetamido)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-[(2-metoxietil)amino]ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-*N*-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo; N-(5-{5-(1-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-{5-(3-metilidenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(2,2-difluorociclopropil)formamido]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[(3-{4-

metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]carbamato de 1-
 metilciclopropilo; *N*-{3-[3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil]carbamato de
 metilo; 3-[3-({5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-6-
 5 il]propanoato de *tert*-butilo; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-[(4-metilpiperazin-1-
 il)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-[(2-
 hidroxietil)piperazin-1-il]metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-
 2-metilfenil]-6-[(2-metoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; ácido 2-{4-[3-({5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-
 1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1-*H*-pirazol-1-il}acético; *N*-{5-[5-(1-
 hidroxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-
 10 1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-(2-metil-5-{5-[3-(1-*H*-1,2,4-
 triazol-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-*N*-{5-[5-(3-
 hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3-
 oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 metilfenil]-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-
 15 oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-
 {5-[5-(3,3-dimetilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil]-6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 20 carboxamida; 6-fluoro-*N*-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida; *N*-{5-[5-(2-hidroxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{3-
 [3-(3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-ciano-*N*-{5-[5-
 (3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(3,3-
 25 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-(5-metil-1-*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-
 {5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-[(2-metoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida; *N*-{5-[5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida; *N*-{5-[5-(1-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-
 (1-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; *N*-{5-[5-(1-
 30 carbamoilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y *N*-{5-[5-(3,3-
 difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

Otro aspecto de la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente
 eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula
 35 (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIIf), y un portador
 farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones de tales composiciones farmacéuticas, la composición
 farmacéutica se formula para la administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular,
 administración oral, administración rectal, administración transdérmica, administración pulmonar, administración por
 inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras
 40 realizaciones, tales composiciones farmacéuticas están en forma de un comprimido, una pastilla, una cápsula, un
 líquido, un medicamento inhalatorio, una disolución de aerosol nasal, un supositorio, una disolución, una emulsión,
 una pomada, colirio o gotas óticas. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas se formulan para la
 administración oral y están en forma de un comprimido, una pastilla, una cápsula, un líquido, una disolución o una
 emulsión. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas se formulan para la administración oral y están
 45 en forma de un comprimido, una pastilla o una cápsula. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas
 incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, tales composiciones
 farmacéuticas mencionadas anteriormente incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la divulgación describe medicamentos para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno
 asociado con la actividad de cinasa c-kit o PDGFR, o la actividad de cinasas c-kit y PDGFR, y tales medicamentos
 50 incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula
 (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe),
 Fórmula (If) o Fórmula (IIIf). En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad es una enfermedad respiratoria,
 un trastorno inflamatorio, el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno
 autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión
 55 arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar primaria (HPP). En otras realizaciones de este aspecto, la
 enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis
 cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria,
 dermatosis, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Otro aspecto de la divulgación describe medicamentos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de cinasa
 c-kit o PDGFR, o la actividad de cinasas c-kit y PDGFR, en un paciente que lo necesita, y tales medicamentos incluyen
 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa),
 Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula
 (If) o Fórmula (IIIf), y la enfermedad es una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, el síndrome del intestino
 65 irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una
 enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar

primaria (HPP).

En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Otro aspecto de la divulgación describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente donde está implicada la actividad de cinasa c-kit o PDGFR, o actividad de cinasas c-kit y PDGFR.

Otro aspecto de la divulgación describe métodos para tratar una enfermedad o trastorno donde está implicada la actividad de cinasa c-kit o PDGFR, o actividad de cinasas c-kit y PDGFR, donde el método incluye administrar a un sistema o sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de este, para tratar de este modo la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones de tales métodos, los métodos incluyen administrar el compuesto a un sistema tisular o celular o a un sujeto animal o humano. En ciertas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o afección es una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad respiratoria, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En ciertas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o afección es asma, rinitis alérgica, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf) para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por c-kit, PDGFR α , PDGFR β o una combinación de estos, donde la enfermedad se selecciona a partir de una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) e hipertensión pulmonar primaria (PPH). En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad se selecciona a partir de una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar primaria (HPP). En otras realizaciones, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término «alquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada. En ciertas realizaciones, tales grupos alquilo están sustituidos opcionalmente. Tal como se utilizan en la presente, los términos «alquilo C₁-C₃», «alquilo C₁-C₄», «alquilo C₁-C₅», «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₇» y «alquilo C₁-C₈» se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica lo contrario, un grupo alquilo es generalmente un alquilo C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término «alcoxi», tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -OR_a, donde R_a es un grupo alquilo como el definido en la presente. Tal como se utilizan en la presente, los términos «alcoxi C₁-C₃», «alcoxi C₁-C₄», «alcoxi C₁-C₅», «alcoxi C₁-C₆», «alcoxi C₁-C₇» y «alcoxi C₁-C₈» se refieren a un grupo alcoxi donde el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8, átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi, tal como se utilizan en la presente, incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

El término «cicloalquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamblaje anular saturado, monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado, espirocíclico o policíclico con puentes. Tal como se utilizan en la presente, los términos «cicloalquilo C₃-C₅», «cicloalquilo C₃-C₆», «cicloalquilo C₃-C₇», «cicloalquilo C₃-C₈», «cicloalquilo C₃-C₉» y «cicloalquilo C₃-C₁₀» se refieren a un grupo cicloalquilo donde el ensamblaje anular saturado monocíclico, bicíclico condensado o policíclico con puentes contiene al menos 3, y como máximo 5, 6, 7, 8, 9 o 10, átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.

El término «halo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustituyentes flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

- Los términos «haloalquilo» o «alquilo sustituido con halo», tal como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo alquilo como el definido en la presente, sustituido con uno o más grupos halo como los definidos en la presente. Los grupos halo son los mismos o diferentes. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido perhaloalquilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos halo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo idénticos, o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. También se hace referencia a tales grupos haloalquilo en la presente como «haloalquilo C₁-C₃», «haloalquilo C₁-C₄», «haloalquilo C₁-C₅», «haloalquilo C₁-C₆», «haloalquilo C₁-C₇» y «haloalquilo C₁-C₈» donde el grupo alquilo contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de tales grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se utilizan en la presente, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. En ciertas realizaciones, un grupo haloalquilo es trifluorometilo.
- El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo monocíclico heteroaromático de 5-6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo bicíclico condensado de 8-10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde al menos uno de los anillos es aromático, o un anillo tricíclico condensado de 12-14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde al menos uno de los anillos es aromático. Tales sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos condensados se pueden condensar con uno o más anillos arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen 2- o 3-furilo; 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo; 3-, 4- o 5-isotiazolilo; 3-, 4- o 5-isoxazolilo; 2-, 4- o 5-oxazolilo; 4- o 5-1,2,3-oxadiazolilo; 2- o 3-pirazinilo; 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo; 3-, 4-, 5- o 6-piridazinilo; 2-, 3- o 4-piridilo; 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo; 1-, 2- o 3-pirrolilo; 1- o 5-tetrazolilo; 2- o 5-1,3,4-tiadiazolilo; 2-, 4- o 5-tiazolilo; 2- o 3-tienilo; 2-, 4- o 6-1,3,5-triazinilo; 1-, 3- o 5-1,2,4-triazolilo; 1-, 4- o 5-1,2,3-triazolilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- benzo[g]isoquinolina; 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo; 1-, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo; 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzo[b]tienilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-benzo[b]oxepina; 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbazolilo; 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo; 2-, 4- o 5-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolilo; 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-*b*]tiazolilo; 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazinilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo; 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-naftiridinilo; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo; 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo; 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo; 2-, 6-, 7- u 8-purinilo; 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7*H*-pirazino[2,3-*c*]carbazolilo; 2-, 3-, 5-, 6- o 7-furo[3,2-*b*]piranilo; 1-, 3- o 5-1*H*-pirazolol[4,3-*d*]oxazolilo; 2-, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-*d*]piridazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-5*H*-pirido[2,3-*d*]o-oxazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolínilo; 2-, 3-, 4- o 5-tieno[2,3-*b*]furanilo y 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-*c*]cinnolinilo.
- El término «heteroátomos», tal como se utiliza en la presente, se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).
- El término «heterocicloalquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una estructura anular hidrocarbonada monocíclica de 3-6 miembros saturada, una estructura anular hidrocarbonada bicíclica condensada de 6-9 miembros saturada o una estructura anular hidrocarbonada tricíclica condensada de 10-14 miembros saturada, donde de uno a cuatro de los carbonos anulares de la estructura anular hidrocarbonada están reemplazados por de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de -O-, -NR- o -S-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo protector de amino.
- Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen aziridinilo, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, aziridin-3-ilo, oxiranilo, oxiran-2-ilo, oxiran-3-ilo, tiiranilo, tiiran-2-ilo, tiiran-3-ilo, azetadinilo, azetadin-1-ilo, azetadin-2-ilo, azetadin-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-4-ilo, tietanilo, tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, tietan-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-4-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-4-ilo, tetrahidrofuran-5-ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotien-4-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo, piperidin-6-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-5-ilo, tetrahidropiran-6-ilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-5-ilo, tetrahidrotiopiran-6-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, piperazin-5-ilo, piperazin-6-ilo, morfolinilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-5-ilo, morfolin-6-ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-5-ilo, tiomorfolin-6-ilo, oxatianilo, oxatian-2-ilo, oxatian-3-ilo, oxatian-5-ilo, oxatian-6-ilo, ditianilo, ditian-2-ilo, ditian-3-ilo, ditian-5-ilo, ditian-6-ilo, azepanilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, azepan-5-ilo, azepan-6-ilo, azepan-7-ilo, oxepanilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, oxepan-5-ilo, oxepan-6-ilo, oxepan-7-ilo, tiepanilo, tiepan-2-ilo, tiepan-3-ilo, tiepan-4-ilo, tiepan-5-ilo, tiepan-6-ilo, tiepan-7-ilo, dioxolanilo, dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo, dioxolan-5-ilo, tioxanilo, tioxan-2-ilo, tioxan-3-ilo, tioxan-4-ilo, tioxan-5-ilo, ditiolanilo, ditiolan-2-ilo, ditiolan-4-ilo, ditiolan-5-ilo, pirrolinilo, pirrolin-1-ilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, pirrolin-4-ilo, pirrolin-5-ilo, imidazolinilo,

imidazolin-1-ilo, imidazolin-3-ilo, imidazolin-4-ilo, imidazolin-5-ilo, imidazolidinilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolinilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, pirazolin-5-ilo, pirazolidinilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolidin-5-ilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, dihidrofuranildihidropirano, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2*H*-pirano, 4*H*-pirano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, pirrolidinil-2-ona, piperidinil-3-ona piperidinil-2-ona, piperidinil-4-ona y 2*H*-pirrolilo.

El término «aceptable» con respecto a un compuesto, formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en la presente, significa que no ejerce ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

El término «administrar» o «administración» del compuesto en cuestión significa proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o solvato de este a un sujeto que necesita tratamiento.

El término «enfermedad autoinmunitaria» o «trastorno autoinmunitario», tal como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades en las que las células atacan sin control los tejidos y órganos del propio cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades graves. Los ejemplos no limitantes de enfermedades autoinmunitarias incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus inmunitaria o de tipo 1, glomerulonefritis inmunitaria, esclerodermia, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia grave, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroidea y enfermedad de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, síndrome de Goodpasture, miastenia grave pseudoparalítica, oftalmia simpática, uveítis facogénica, hepatitis agresiva crónica, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Werlof, vitiligo vulgar, enfermedad de Behçet, enfermedad del tejido conjuntivo, uveítis, síndrome de Sjögren, miocarditis autoinmunitaria, enfermedades hepáticas autoinmunitarias, gastritis autoinmunitaria, pénfigo, síndrome de Guillain-Barré y mielopatía asociada con HTLV-1.

El término «portador», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos o agentes químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en la presente en células o tejidos.

Los términos «coadministración» o «administración combinada» o similares, tal como se utilizan en la presente, se pretende que abarquen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o a la vez.

El término «enfermedad dermatológica» o «trastorno dermatológico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un trastorno cutáneo. Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como la dermatitis atópica, trastornos ampollosos, enfermedades del tejido conjuntivo, eccema/dermatitis de contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson, queratosis actínica, carcinoma basocelular y urticaria.

El término «diluyente», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en la presente antes de suministrarlo. También se pueden utilizar diluyentes para estabilizar compuestos descritos en la presente.

Los términos «cantidad eficaz» o «cantidad terapéuticamente eficaz», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o mitigación de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una «cantidad eficaz» para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como los que se dan a conocer en la presente requerida para proporcionar una disminución significativa desde un punto de vista clínico en síntomas de la enfermedad. Una cantidad «eficaz» apropiada en cualquier caso individual se puede determinar utilizando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

Los términos «mejorar» o «mejora», tal como se utilizan en la presente, significan incrementar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. Por tanto, en lo que respecta a la mejora del efecto de agentes terapéuticos, el término «mejora» se refiere a la capacidad para incrementar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una «cantidad eficaz de mejora», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos «fibrosis» o «enfermedad fibrótica», tal como se utilizan en la presente, se refieren a afecciones que cursan tras la inflamación aguda o crónica y están asociadas con la acumulación anómala de células y/o colágeno, e incluyen, pero no se limitan a, la fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón o piel, e incluye trastornos tales como la fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

El término «enfermedad o trastornos inflamatorios», tal como se utiliza en la presente, se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de nervios), calor (calor, de la vasodilatación), eritema (rubor, de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, de la entrada excesiva o salida restringida de líquido) y pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o total, temporal o permanente). La inflamación adopta muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferosa, pseudomembranaria, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerativa. Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin limitarse a, los que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteo-, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); tubo digestivo (enfermedad,); piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

Tal como se utilizan en la presente, los términos «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad o una reducción significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

El término «farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad o propiedades biológicas de los compuestos descritos en la presente. Tales materiales se administran a un individuo sin provocar efectos biológicos no deseables ni interaccionar de un modo perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término «portador farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y similares, y combinaciones de estos, como los que conocerían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término «sal farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad ni propiedades biológicas de los compuestos descritos en la presente.

Los términos «combinación» o «combinación farmacéutica», tal como se utilizan en la presente, significan un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término «combinación fija» significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente de forma simultánea en forma de una única entidad o dosificación. El término «combinación no fija» significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, p. ej., la administración de 3 o más principios activos.

Los términos «composición» o «composición farmacéutica», tal como se utilizan en la presente, se refieren a una mezcla de al menos un compuesto, tal como los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionados en la presente, con al menos un y opcionalmente más de un componente químico farmacéuticamente aceptable diferente, tal como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

El término «enfermedad respiratoria», tal como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que participan en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma de esfuerzo, hiperventilación isocápnic, asma infantil, asma de adulto, variante tusígena del asma, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye la bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

El término «sujeto» o «paciente», tal como se utiliza en la presente, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, chimpancés, homínidos, monos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, conejillos de Indias y similares. Los ejemplos de no

mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. Con frecuencia, el sujeto es un ser humano y puede ser un ser humano al que se la ha diagnosticado que necesita tratamiento para una enfermedad o trastorno que se da a conocer en la presente.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

El término «inhibidor de c-kit», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe una cinasa c-kit.

- 10 El término «enfermedad o trastorno asociado con la actividad de c-kit», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado patológico asociado con una cinasa c-kit. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad asociada con los mastocitos, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades fibróticas, una enfermedad dermatológica, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunitarias, tales como, a modo de ejemplo únicamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, urticaria, hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión pulmonar primaria (HPP), dermatosis, diabetes, diabetes de tipo I y diabetes de tipo II.

- 20 El término «inhibidor de PDGFR», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe una cinasa PDGFR.

- 25 El término «enfermedad o trastorno asociado con la actividad de PDGFR», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado patológico asociado con una cinasa PDGFR. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunitarias, tales como, a modo de ejemplo únicamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, hipertensión arterial pulmonar y diabetes.

- 30 El término «un isómero óptico» o «un estereoisómero», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un determinado compuesto de la presente divulgación e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término «quiral» se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su imagen especular, mientras que el término «aquiral» se refiere a moléculas que se pueden superponer a su imagen especular. Por lo tanto, la divulgación incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada uno de los carbonos quirales se puede especificar como ya sea *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que desvía el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

- 50 El término «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente divulgación, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad del compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará síntomas, mitigará afecciones, ralentizará o retrasará el avance de la enfermedad, o prevenirá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente divulgación que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) mitigar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por una cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR, o (ii) asociada con la actividad de cinasa c-kit o de cinasas c-kit y PDGFR, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR; o (2) reducir o inhibir la actividad de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR; o (3) reducir o inhibir la expresión de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR. En otra realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a una célula o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR.

- 65 Los términos «tratar», «que tratan» o «tratamiento», tal como se utilizan en la presente, se refieren a métodos para mitigar, moderar o mejorar una enfermedad o síntomas de afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de síntomas, inhibir la enfermedad o afección, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar

una afección provocada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea profiláctica y/o terapéuticamente.

Además, tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que tratan» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que tratan» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que tratan» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, «tratar», «que tratan» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Los nombres de compuestos proporcionados en la presente se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem, versión 5.3.1 (ChemAxon).

A menos que se especifique lo contrario, el término «compuestos de la presente invención» o «compuestos proporcionados en la presente» se refiere a compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), y subfórmulas de estas (tales como la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) y Fórmula (IIf)), y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de la presente divulgación comprenden además polimorfos de compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) (o subfórmulas de estas), y sales de estos.

Se ha de considerar que, tal como se utilizan en la presente, el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (p. ej., «tal/es como») proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la divulgación y no supone ninguna limitación al alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

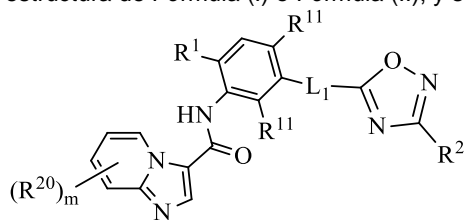
En la presente se describen varias realizaciones enumeradas. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

Descripción de las realizaciones preferidas

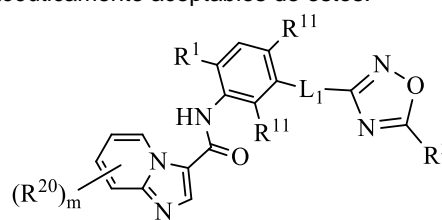
En la presente se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son inhibidores de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 750 a 1000. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 500 a 750. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 250 a 500. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 100 a 250. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 75 a 100. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 50 a 75. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 25 a 50. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 10 a 25. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 7,5 a 10. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 5 a 7,5. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 2,5 a 5. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 1 a 2,5. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una relación de la CI_{50} para la inhibición de PDGFR respecto a la inhibición de c-kit ($CI_{50} \text{ PDGFR}/CI_{50} \text{ c-kit}$) en el intervalo de 0,95 a 2,5.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos. Además se describen en la presente métodos para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con una cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR utilizando tales compuestos y composiciones farmacéuticas.

Los inhibidores de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR de la presente divulgación son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I) o Fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de estos:



5 Fórmula (I)



Fórmula (II)

donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

10 o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₁ es un enlace, -NH- o -C(=O)NH-;

15 L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

20 donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴₂, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

30 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

35 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

45 donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

50 R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

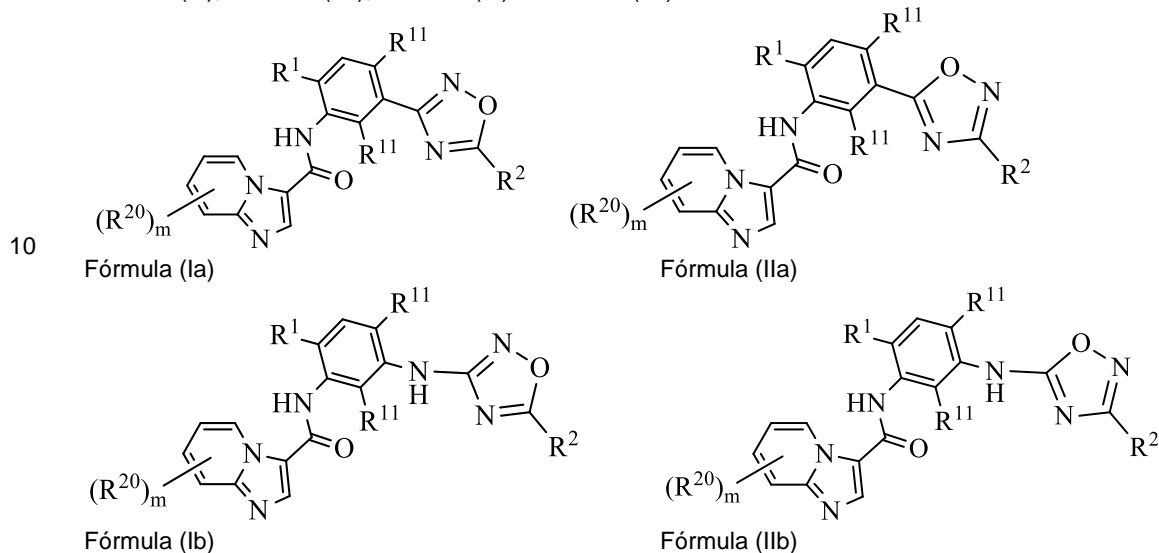
55 donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados

a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

t es 1, 2 o 3, y

5 cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb)



Fórmula (Ib)

donde:

15 m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;

20 cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

R² es R³ o L₂R³;

25 R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

35 cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

40 cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

45 R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

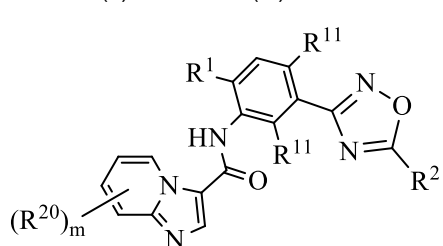
R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

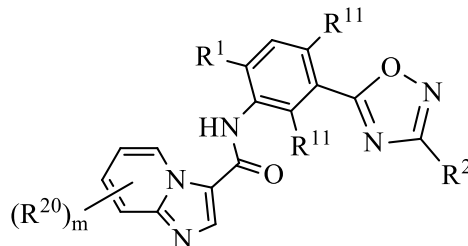
t es 1, 2 o 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

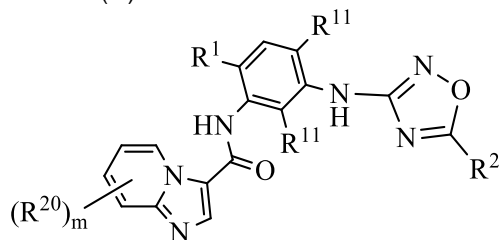
En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (Ia), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (Id), Fórmula (Ie), Fórmula (Ie), Fórmula (If) o Fórmula (If):



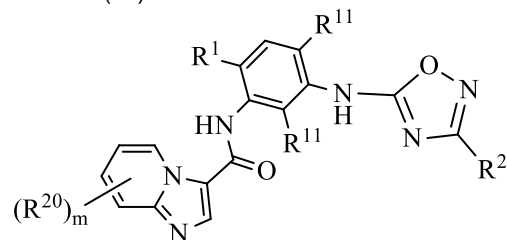
Fórmula (Ia)



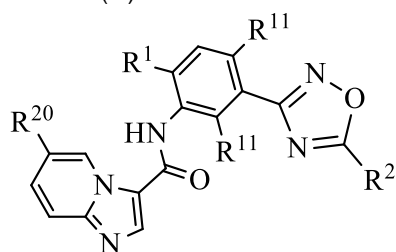
Fórmula (Ia)



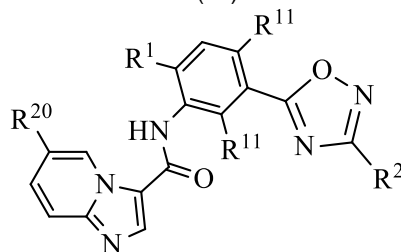
Fórmula (Ib)



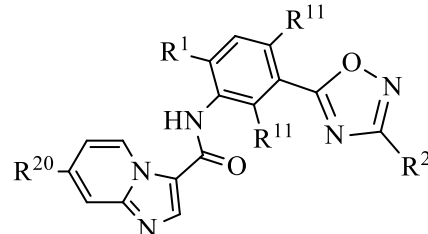
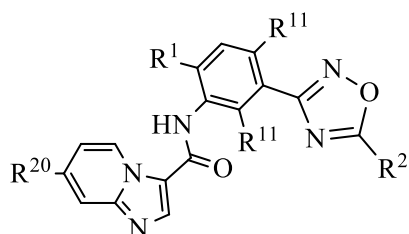
Fórmula (Ib)



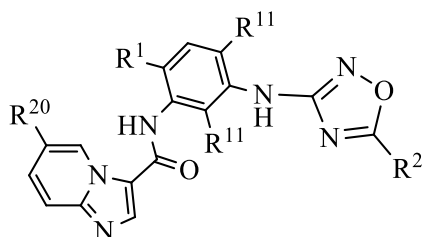
Fórmula (Ic)



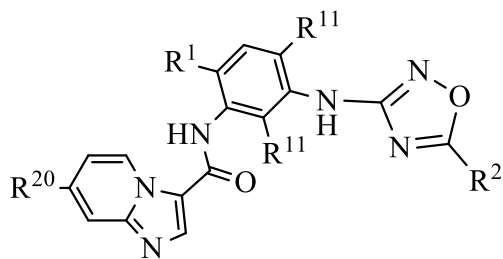
Fórmula (Ic)



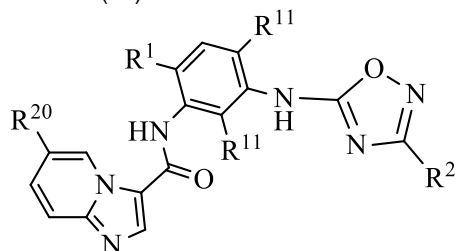
Fórmula (Id)



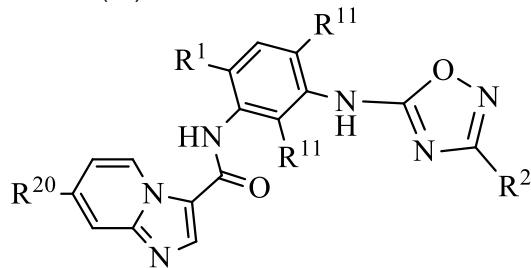
Fórmula (Ie)



Fórmula (IId)



Fórmula (IIe)



5 Fórmula (If)

donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_iR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

10 o m es 4 y R²⁰ es deuterio;R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

15 R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

30 R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

35 R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹))_nOR⁴, -(C(R⁹))₂nR⁵, -C(R⁹)₂nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

45 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; t es 1, 2 o 3, y cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

Los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de tales compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estas, y composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, se pretende que cualquier fórmula dada en la presente también represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La divulgación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como los definidos en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ²H y ¹³C. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ¹⁸F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de TEP o SPECT. Generalmente se pueden preparar compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ²H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta divulgación se denomina deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la divulgación incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la divulgación, es decir, compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por ende, la divulgación proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II).

Procesos para preparar compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II)

En los Ejemplos, más adelante, se describen procedimientos generales para preparar compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II). En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino,

tio o carboxi, en el lugar que se quiere que se encuentren en el producto final, se pueden proteger para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (véase, p. ej., T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionados en la presente se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable apropiado, o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. En otras realizaciones, se
10 prepara una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de una base orgánica o base inorgánica farmacéuticamente aceptable apropiada, o un reactivo de intercambio iónico adecuado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos
15 tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Como alternativa, las formas salinas de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se preparan utilizando sales de los materiales de partida o intermedios. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) están
20 en forma de otras sales que incluyen, pero no se limitan a, oxalatos y trifluoroacetatos. En ciertas realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato,
25 aspartato, *p*-toluenosulfonato, benzenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, etanodisulfonato, canforsulfonato, cloroteofilonato, naftalenosulfonato (p. ej., 2-naftalenosulfonato), hexanoato, sales de bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hipurato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactobionato, laurilsulfato, malato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, orotato,
30 oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, piroglutamato, sacarato, estearato, sulfosalicilato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Los ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos utilizados para formar ciertas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, ácido
35 clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, tal como el ácido 2-naftalenosulfónico o ácido hexanoico.

Tales sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, cobre, dietilamina, diolamina, glicina, isopropilamina, colinato, dietanolamina, piperazina, hierro, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, plata, sodio,
40 trometamina y cinc.

Las bases orgánicas o inorgánicas utilizadas para formar ciertas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica, o sales derivadas de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico
50 básicas y similares.

En ciertas realizaciones, las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionadas en la presente se preparan a partir de la forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se convierte en la base libre correspondiente tratándolo con una base adecuada (a modo de ejemplo únicamente, una disolución de hidróxido de amonio, un hidróxido de sodio y similares). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se convierte en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado (a modo de ejemplo únicamente, ácido clorhídrico).

60 Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En ciertas realizaciones, se preparan compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) en forma no oxidada a partir de *N*-
65 óxidos de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tratándolos con un agente reductor (a modo de ejemplo únicamente, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo,

tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (a modo de ejemplo únicamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similar) a una temperatura de 0 a 80°C.

5 En ciertas realizaciones, se preparan compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) como derivados protegidos utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3.^a edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

10 En ciertas realizaciones, se preparan o forman compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) como solvatos (p. ej., hidratos). En ciertas realizaciones, se preparan hidratos de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) por recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

15 Además, los compuestos de la presente divulgación, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos inherentemente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por consiguiente, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

20 Los compuestos que se dan a conocer en la presente, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

25 Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente divulgación puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

30 Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente divulgación puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de estos.

35 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticas mediante métodos conocidos, p. ej., mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos en sus antípodas ópticas, p. ej., mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p. ej., ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, p. ej., cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

45 50 En ciertas realizaciones, se preparan compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) como sus estereoisómeros individuales. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionados en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o utilizando complejos disociables (p. ej., sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) diferentes y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En ciertas realizaciones, los diastereómeros se separan por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Después el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no provoque racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

60 65 Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar, de una manera

conocida por los expertos en la técnica, en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto entre mezclas polifásicas de disolventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, en gel de sílice o mediante, p. ej., cromatografía de líquidos a presión media en una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de este modo, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o por cromatografía en materiales de columna ópticamente activos.

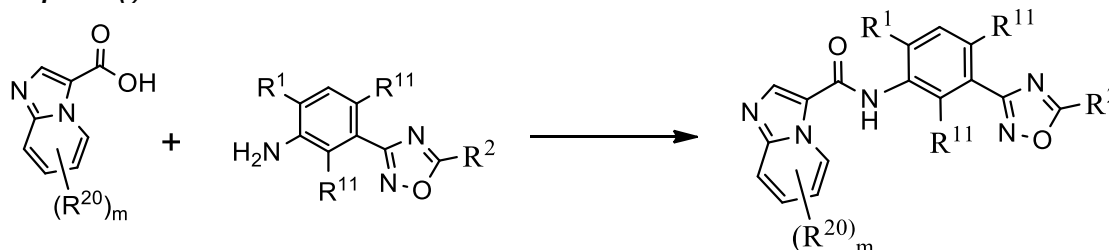
Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, ciertas realizaciones de los compuestos de la presente divulgación están presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticamente puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétrico. Se pretende que la presente divulgación incluya todos los posibles isómeros de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros y formas ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

Se pueden preparar compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) mediante procesos descritos en la presente y como los ilustrados en los Ejemplos. Los intermedios y productos finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, p. ej., empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares. La divulgación se refiere también a esas formas del proceso en las cuales se utiliza como material de partida un compuesto que se puede obtener como un intermedio en cualquier etapa del proceso y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en las cuales el material de partida se forma en las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la divulgación se produce en las condiciones del proceso y se procesa posteriormente *in situ*. Todos los materiales de partida, componentes esenciales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente divulgación bien se pueden adquirir de proveedores comerciales o bien se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica.

En los esquemas de reacción (I)-(IV) se ilustran ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos utilizados para preparar compuestos de la divulgación. Los grupos R_1 , R_{20} , R_{11} y R_2 tal como se definen en la presente.

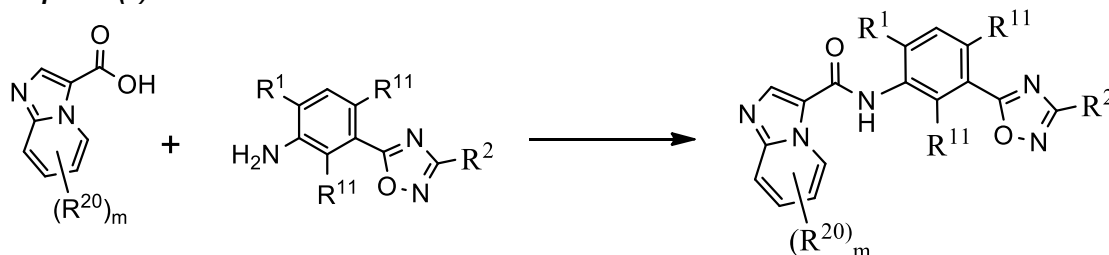
El esquema (I) ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula (I) por acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. A modo de ejemplo únicamente, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

Esquema (I)

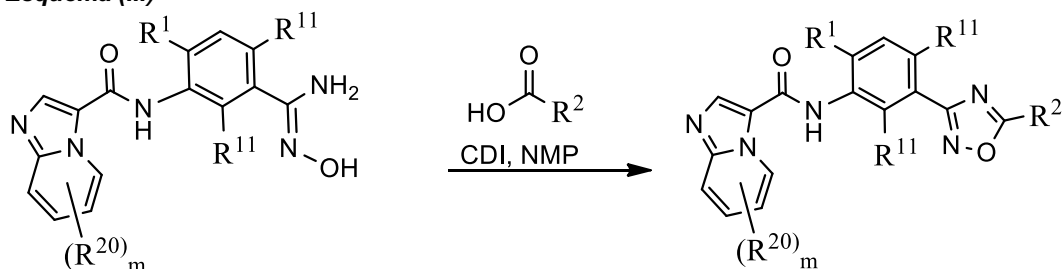


El esquema (II) ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula (II) por acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. A modo de ejemplo únicamente, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

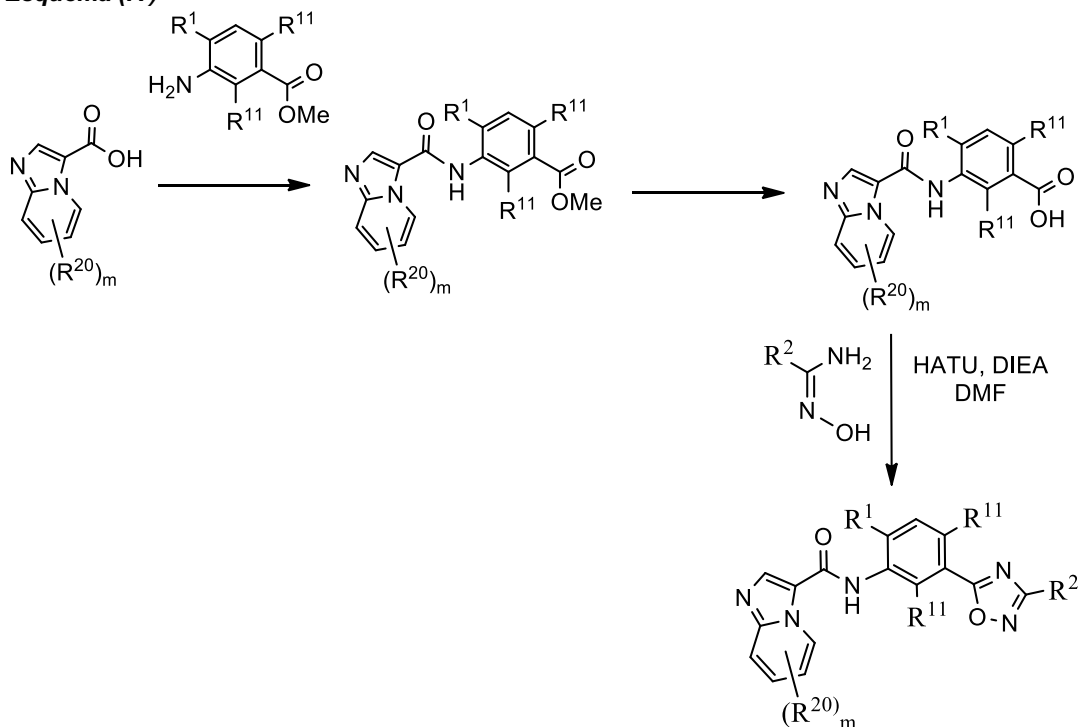
Esquema (II)



El esquema (III) ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula (I) mediante la formación del oxadiazol a partir de la *N*-hidroxiformimidamida y el ácido carboxílico correspondientes.

Esquema (III)

El esquema (IV) ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula (II) mediante la formación del oxadiazol a partir de la *N*-hidroxiformimidamida y el ácido carboxílico correspondientes.

5 **Esquema (IV)**

Los ejemplos proporcionados en la presente se presentan para ilustrar, pero no limitar, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionados en la presente, y la preparación de tales compuestos.

10 **Farmacología y utilidad**

Las cinasas de tirosinas proteínicas (PTK) desempeñan un papel crucial en la regulación de una gran variedad de procesos celulares y el mantenimiento del control sobre la función celular. Las proteína·cinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, mediante el cual las cinasas acoplan de forma covalente grupos fosfato a proteínas o dianas lipídicas en respuesta a diversidad de señales extracelulares. Los ejemplos de tales estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, episodios del ciclo celular, agresiones medioambientales y estrés nutricional. Un estímulo extracelular puede influir en una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

20 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas por episodios mediados por proteína·cinasas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, osteopatías, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

25 Los ejemplos de cinasas de tirosinas proteínicas incluyen, pero no se limitan a,
 (a) tirosina·cinasas tales como Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (cinasa homóloga a Csk), CSK (cinasa del extremo C de Src), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-1 o c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 o Tek), VEGFR1 (también FLT-1), VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, PYK2, ALK (cinasa de linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer o EPHB4 (también EPHB4-1), y

30

(b) y serina/reonina-cinasas tales como Aurora, c-RAF, SGK, cinasas MAP (p. ej., MKK4, MKK6, etc.), SAPK2 α , SAPK2 β , Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (cinasas del punto de control), CKI, CK2, Erk, IKK-I (también IKK- α o CHUK), IKK-2 (también IKK- β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B y C), CDK (1-10), PKC (incluidos todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluidos todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3 o AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1-2 (también COT).

La fosforilación modula o regula diversidad de procesos celulares tales como la proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad excesiva o atípica de PTK en muchos estados patológicos que incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades como consecuencia de una activación inapropiada del sistema inmunitario y enfermedades como consecuencia de una activación inapropiada de los sistemas nerviosos. Las enfermedades y afecciones patológicas específicas incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunitarios, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debida a la degeneración macular senil, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión del paño sinovial en la artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía del prematuro, hemangioma infantil, cánceres de pulmón no microcítico, vejiga y cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad autoinmunitaria, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplante, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, osteopatías, rechazo de trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, enfermedades o trastornos cutáneos fibroproliferativos y diferenciativos, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o afecciones relacionadas con el daño neurológico y la degeneración axonal subsiguiente a una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones víricas, cardiopatía, enfermedades de pulmón o pulmonares, o enfermedades de riñón o renales y bronquitis.

Las tirosina-cinasas se pueden clasificar en general como cinasas de tirosinas proteínicas del tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembranarios e intracelulares) o del tipo no receptor (que son totalmente intracelulares). Las tirosina-cinasas transfieren el fosfato terminal del ATP a residuos de tirosina de proteínas activando o inactivando de este modo vías de transducción de señales. La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas (actividad de cinasa de tirosinas proteínicas anómala), por ejemplo, mediante sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. Se ha descubierto que muchas de las cinasas de tirosinas proteínicas, ya sea una tirosina-cinasa receptora o no receptora, participan en vías de señalización celular asociadas con numerosas afecciones patológicas, que incluyen, pero no se limitan a, inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos tales como el cáncer.

c-Kit

Los mastocitos son elementos de los tejidos derivados de un subconjunto particular de hemocitoblastos que expresan los antígenos CD34, c-kit y CD13. Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no únicamente en lo que respecta a su estructura y localización tisular sino también a los niveles funcionales e histoquímicos. Los progenitores mastocitarios inmaduros circulan en el torrente circulatorio y se diferencian en varios tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación están bajo la influencia de citocinas, siendo una importante el factor de células madre (SCF, por sus siglas en inglés), denominado también ligando c-Kit, factor de Steel o factor de crecimiento mastocitario. El receptor del factor de células madre es codificado por el protooncogén, c-kit, que se expresa en células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinativas, células intersticiales de Cajal (ICC, por sus siglas en inglés) y algunos tumores humanos, y también es expresado por células no hematopoyéticas.

El factor de células madre (SCF), conocido también como ligando *c-kit*, es el factor regulador primario para la función y el crecimiento mastocitario humano. El receptor de SCF, receptor de c-kit, es una cinasa de tirosinas proteínicas receptora transmembranaria de Tipo III que inicia cascadas de transducción de señales de proliferación y crecimiento celular en respuesta a la unión a SCF. La fijación del receptor de c-kit por parte de SCF induce su dimerización seguida de su transfosforilación, lo cual conduce al reclutamiento y la activación de varios sustratos intracitoplásmicos. Estos sustratos activados inducen múltiples vías de señalización intracelulares responsables de la proliferación y activación celular. Estas proteínas se sabe que participan en muchos mecanismos celulares, que en el caso de inactivación, conducen a trastornos tales como proliferación y migración celular anómalas, así como inflamación.

La relación entre los mastocitos, SCF y el receptor de c-kit se analiza en las siguientes referencias: Huang, E. *et al.*, "The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus", *Cell*, 63, 225-233, 1990; Zsebo, K.M. *et al.*, "Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor", *Cell*, 63, 213-224, 1990; Zhang, S. *et al.*, "Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts", *J. Pathol.*, 180, 95-10, 1996; Zhang, S. *et al.*, "Human mast cells express stem cell factor", *J. Pathol.*, 186, 59-66, 1998; Kassel, O. *et al.*, "Up and down-regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture", *Mol. Pharmacol.*, 54, 1073-1079, 1998; Kassel, O. *et al.*, "Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor", *Eur. Respir. J.*, 13, 951-954, 1999; Kassel, O. *et al.*, "The Stem Cell Factor, Stem cell factor,

its Properties and Potential Role in the Airways", *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 14, 227-288, 2001; de Paulis, A. *et al.*, "Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells", *J. Immunol.*, 163, 2799-2808, 1999; Mol, C.D. *et al.*, "Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation", *J. Biol. Chem.*, 278, 31461-31464, 2003; Iemura, A. *et al.*, "The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis", *Am. J. Pathol.*, 144, 321-328, 1994; Nilsson, G. *et al.*, "Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells", *J. Immunol.*, 153, 3717-3723, 1994; Meininger, C.J. *et al.*, "The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant", *Blood*, 79, 958-963, 1992 y Kinashi, T. *et al.*, "Steel factor and c-kit regulate cell-matrix adhesion", *Blood*, 83, 1033-1038, 1994.

10 Las siguientes referencias analizan la vía de señalización de c-kit y su relación con varias vías posteriores y la relación con enfermedades asociadas con mastocitos: Thommes, K. *et al.*, "Identification of Tyr-703 and Tyr-936 as the primary association sites for Grb2 and Grb7 in the c-Kit/stem cell factor receptor", *Biochem. J.* 341, 211-216, 1999; Ishizuka, T. *et al.*, "Stem cell factor augments Fc epsilon RI-mediated TNF-alpha production and stimulates MAP kinases via a different pathway in MC/9 mast cells", *J. Immunol.*, 161, 3624-3630, 1998; Timokhina, I. *et al.*, "Kit signaling through PI 3-kinase and Src kinase pathways: an essential role for Rac1 and JNK activation in mast cell proliferation", *EMBO J.*, 17, 6250-6262, 1998; Tang, B. *et al.*, "Tec kinase associates with c-kit and is tyrosine phosphorylated and activated following stem cell factor binding", *Mol. Cell. Biol.*, 14, 8432-8437, 1994 y Ueda, S. *et al.*, "Critical roles of c-Kit tyrosine residues 567 and 719 in stem cell factor-induced chemotaxis: contribution of src family kinase and PI3-kinase on calcium mobilization and cell migration", *Blood*, 99, 3342-3349, 2002.

20 Los mastocitos son las células efectoras primarias en la inflamación alérgica. Los mastocitos también participan en otros procesos patogénicos tales como la inflamación aguda y fibrosis. Los mastocitos presentes en tejidos de pacientes participan en o contribuyen a la génesis de enfermedades tales como enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (EII)), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrosante cutánea e inflamación cutánea por picadura de insecto y asma bronquial), angiogénesis tumoral, tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, síndrome del intestino irritable (SII), trastornos del SNC y cistitis intersticial. En estas enfermedades, los mastocitos participan en la destrucción de tejidos liberando un cóctel de diferentes proteasas y mediadores categorizados en tres grupos: mediadores asociados con gránulos preformados (histamina, proteoglicanos y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, MIP-L α , MIP-I β , MIP-2 e IFN- γ). La liberación por parte de mastocitos activados de mediadores (TNF- α , histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc.) así como proteasas puede i) inducir inflamación y vasodilatación, y ii) participar en el proceso de destrucción de tejidos.

40 Además, la activación mastocitaria induce diversas respuestas efectoras, tales como la secreción de mediadores alérgicos, proteasas, quimiocinas tales como MCP-1 y RANTES, leucotrienos, prostaglandinas y neurotrofinas; y la inducción de la transcripción de genes de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α y GM-CSF). Estos mediadores contribuyen a crear el fenotipo asmático por sus efectos sobre células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos, y sobre la matriz extracelular, y mediante el reclutamiento de otras células inflamatorias.

45 El asma se caracteriza por la obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías respiratorias. La inflamación de las vías respiratorias es el principal factor en el desarrollo y la perpetuación del asma. En el asma alérgica, se cree que los alérgenos inician el proceso inflamatorio mediante la inducción de una respuesta mediada por linfocitos T (TH2) que da como resultado la producción de IgE específica para los alérgenos. La IgE se une a su receptor de alta afinidad Fc ϵ RI en mastocitos pulmonares, desencadenando una respuesta alérgica inmediata (mediada por IgE) de tipo I. Por tanto, los mastocitos desempeñan un papel en el asma.

50 La activación de mastocitos mediante diferentes estímulos, tales como estrés, traumatismo, infección y neurotransmisores, también participa en el agravamiento del desequilibrio químico que provoca trastornos del SNC. Más específicamente, la desgranulación mastocitaria es estimulada por neurotransmisores comunes tales como neurotensina, somatostatina, sustancia P y acetilcolina, mediante factores de crecimiento o supervivencia, especialmente tales como NGF. Los mastocitos que participan en la respuesta a tales estímulos pueden ser mastocitos cerebrales pero también otros mastocitos que liberan el contenido de sus gránulos en el corriente circulatorio que finalmente llegan a las neuronas sensoriales, motoras o cerebrales. Tras la activación mastocitaria, los gránulos liberados liberan varios factores capaces de modular y alterar la neurotransmisión y la supervivencia de las neuronas. Entre tales factores, la serotonina es importante ya que se ha observado un aumento del nivel de serotonina libre en pacientes deprimidos. Como alternativa, el incremento repentino de serotonina puede ir seguido de un periodo de escasez de serotonina, lo cual conduce a dolor y migraña. Como consecuencia, se cree que los mastocitos agravan de forma autocrina o paracrina la desregulación de la neurotransmisión. Por ejemplo, la liberación inducida por estrés o ansiedad de neurotransmisores, tales como la serotonina, activa los mastocitos, que a su vez liberan el contenido de sus gránulos, lo cual contribuye adicionalmente al desequilibrio químico en el cerebro que conduce a trastornos del SNC.

Otros mediadores liberados por los mastocitos se pueden clasificar en vasoactivos, nociceptivos, proinflamatorios y otros neurotransmisores. De forma conjunta, estos factores son capaces de inducir una alteración en la actividad de las neuronas, ya sean neuronas sensoriales, motoras o del SNC. Además, los pacientes que padecen mastocitosis tienen una mayor propensión a desarrollar trastornos del SNC que la población normal. Esto se puede explicar por la presencia de mutaciones activantes en el receptor de c-kit, que inducen la desgranulación de mastocitos y un incremento repentino de factores que contribuyen al desequilibrio químico y la alteración de la neurotransmisión.

La activación de mastocitos mediante diferentes fármacos, que incluyen, pero no se limitan a, derivados salicílicos, derivados de morfina, opioides, heroína, anfetaminas, alcohol, nicotina, analgésicos, anestésicos y ansiolíticos da como resultado la desgranulación de mastocitos, que participan en el agravamiento del desequilibrio químico responsable de la habituación a tomar drogas y el síndrome de abstinencia. Tras la activación mastocitaria, los gránulos liberados liberan varios factores capaces de modular y alterar la neurotransmisión. Entre tales factores se encuentra la morfina que se une o almacena en gránulos de los mastocitos. El humo del tabaco también induce la liberación de mediadores de mastocitos caninos y modula la producción de prostaglandina que provoca asma. Además, los pacientes que padecen mastocitosis tienen una mayor propensión a desarrollar trastornos por abuso de sustancias que la población normal. Esto se puede explicar por la presencia de mutaciones activantes en el receptor de c-kit, que inducen la desgranulación de mastocitos y un incremento repentino de factores que contribuyen al desequilibrio químico y la alteración de la neurotransmisión.

También se ha identificado que los mastocitos participan en o contribuyen a la drogodependencia y síntomas de abstinencia.

La relación entre mastocitos, SCF y cinasa c-kit en varias enfermedades se analiza en las siguientes referencias: Oliveira *et al.*, "Stem Cell Factor: A Hemopoietic Cytokine with Important Targets in Asthma", *Current Drug Targets*, 2: 313-318, 2003; Puxeddu *et al.*, "Mast cells in allergy and beyond", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35: 1601-1607, 2003; Rottem *et al.*, "Mast cells and autoimmunity", *Autoimmunity Reviews*, 4: 21-27, 2005; Woolley, D.E. *et al.*, "The mast cell in inflammatory arthritis", *N. Engl. J. Med.*, 348:1709-1711, 2003; Benoist, C. *et al.*, "Mast cells in autoimmune disease", *Nature*, 420:875-878, 2002; Nigrovic, P.A. *et al.*, "Mast cells in inflammatory arthritis", *Arthritis Res. Ther.*, 7:1-11, 2005; Wang, H.W. *et al.*, "Mast cell accumulation and cytokine expression in the tight skin mouse model of scleroderma", *Exp. Dermatol.*, 14, 295-302, 2005; Olsson, N. *et al.*, "Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season", *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 455-461, 2000; Ma, Y. *et al.*, "Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells", *J. Invest. Dermatol.*, 114, 392-394, 2000; Kobayashi, Y. *et al.*, "Mst Cells as a Target of Rheumatoid Arthritis Treatment", *Jpn. J. Pharmacol.*, 7-11, 2002 y Al-Muhsen, S.Z. *et al.*, "The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways", *Clin. Exp. Allergy*, 34, 911-916, 2004.

Además, el tratamiento del asma y la artritis con la administración de un inhibidor de c-kit se presenta en las siguientes referencias: Takeuchi *et al.*, "STI571 inhibits growth and adhesion of human mast cells in culture", *Journal of Leukocyte Biology*, 74: 1026-1034, 2003; Berlin *et al.*, "Treatment of Cockroach Allergen Asthma Model with Imatinib Attenuates Airway Responses", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171: 35-39, 2005; Eklund *et al.*, "Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases", *Annals of Medicine*, 35: 362-367, 2003; Miyachi *et al.*, "Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia", *Clinical Rheumatology*, 22: 329-332, 2003; Juurikivi *et al.*, "Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovial: a potential approach to the treatment of arthritis", *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1126-1131, 2005; Wolf, A.M., *et al.*, "The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF-alpha production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102:13622-13627, 2005; Leath *et al.*, "Novel and emerging therapies for asthma", *Drug Discovery Today*, 10(23/24): 1647-1655, 2005; Berlin *et al.*, "Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen-induced asthma", *Laboratory Investigations*, 86: 557-565, 2006; Paniagua *et al.*, "Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis", *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10): 2633-2642, 2006; Wenzel *et al.*, "Update in Asthma", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173: 698-706, 2006; Chaudhary *et al.*, "Pharmacological Differentiation of Inflammation and Fibrosis in the Bleomycin Model", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173: 769-776, 2006 y Reber *et al.*, "Review: Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases", *European Journal of Pharmacology*, 533: 327-340, 2006.

La actividad del receptor de c-kit está regulada en células normales, y la actividad funcional normal de este producto génico de c-kit es importante para el mantenimiento de la hematopoyesis, melanogénesis, genotogénesis, y el crecimiento y diferenciación normales de mastocitos. La inhibición de la actividad de cinasa c-kit reduce el crecimiento y la diferenciación de mastocitos y de este modo media las enfermedades y/o afecciones asociadas con mastocitos, tales como enfermedades autoinmunitarias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), enfermedades respiratorias, enfermedades alérgicas, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrosante cutánea e inflamación cutánea por picadura de insecto, asma bronquial, angiogénesis tumoral, tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de

pulmón microcítico, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, síndrome del intestino irritable (SII), trastornos del SNC y cistitis intersticial.

5 Además de su importancia en actividades fisiológicas celulares normales, la cinasa c-kit desempeña un papel en los aspectos biológicos de ciertos cánceres humanos, y una actividad de cinasa c-kit desregulada está involucrada en la patogénesis de cánceres humanos y en ciertos tipos de tumores. La proliferación de crecimiento de células tumorales mediada por c-kit puede ocurrir por una mutación específica del polipéptido c-kit que da como resultado la activación independiente del ligando o por estimulación autocrina del receptor. En el primer caso, las mutaciones que provocan la activación constitutiva de la actividad de cinasa c-kit en ausencia de unión a SCF están involucradas en cánceres humanos malignos, que incluyen tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis.

15 Se proporciona un ensayo de proliferación para evaluar la eficacia de inhibidores de c-kit e inhibidores de PDGFR en Kuriu *et al.*, "Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product", *Blood*, 78(11): 2834-2840, 1991; Heinrich *et al.*, "Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor", *Blood*, 96(3): 925-932, 2000; Buchdunger *et al.*, "Abl Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 Inhibits In Vitro Signal Transduction Mediated by c-Kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295(1): 139-145, 2000; y Smolich *et al.*, "The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts", *Blood*, 97(5): 1413-1421, 2001. Este ensayo utiliza células MO7e, que son una línea celular de leucemia promegacariocítica humana, que dependen de SCF para la proliferación. Estas referencias en combinación con Berlin *et al.*, Eklund *et al.* y Miyachi *et al.*, (citadas anteriormente) muestran que se descubrió posteriormente que un inhibidor de cinasa c-kit seleccionado mediante este ensayo de proliferación trataba la artritis reumatoide y el asma.

Además, se descubrió posteriormente que un compuesto que se evaluó inicialmente para determinar su eficacia como inhibidor de c-kit utilizando un ensayo de proliferación basado en células Ba/F3 y células derivadas de Ba/F3 (véase el documento WO 2004/01903) era eficaz en el tratamiento de tumores de mastocitos y asma (véase Bellamy F. *et al.*, "Pharmacokinetics of masitinib in cats", *Vet. Res. Commun.*, 16 de junio (epub) de 2009; Hahn K.A. *et al.*, "Masitinib is safe and effective for treatment of canine mast cell tumours", *J. Vet. Intern. Med.*, 22, 1301-1309, 2008 y Humbert M. *et al.*, "Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics", 64, 1194-1201, 2009.

35 El receptor de c-kit tiene una homología sustancial respecto al receptor de PDGF y respecto al receptor de CSF-1 (c-Fms).

Familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

40 El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) es el factor de crecimiento presente comúnmente que desempeña un papel importante tanto en el crecimiento normal como en la proliferación de células patológicas. A modo de ejemplo, tal como se observa en la carcinogénesis y en enfermedades de las células musculares lisas de vasos sanguíneos, por ejemplo, en la aterosclerosis y trombosis. La familia del factor de crecimiento PDGF consiste en PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C y PDGF-D, que forman ya sea homo- o heterodímeros (AA, AB, BB, CC, DD) que se unen a los receptores con actividad de cinasa de tirosinas proteínicas PDGFR- α y PDGFR- β . La dimerización de los factores de crecimiento es un prerrequisito para la activación de la cinasa, ya que las formas monoméricas son inactivas. Las dos isoformas de receptores dimerizan al unirse lo cual da como resultado tres combinaciones de receptores posibles, PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$ y PDGFR- $\alpha\beta$. El factor de crecimiento AA se une únicamente a - $\alpha\alpha$, el factor de crecimiento BB se puede unir con - $\alpha\alpha$, - $\beta\beta$ y - $\alpha\beta$, los factores de crecimiento CC y AB interactúan específicamente con - $\alpha\alpha$ y - $\alpha\beta$, y el factor de crecimiento DD se une a - $\beta\beta$. El receptor de PDGF desempeña un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.

Los mediadores posteriores clave de la señalización de PDGFR son vías de la proteína-cinasa activada por mitógenos/Ras (MAPK), cinasa PI-3 y fosfolipasa- γ (PLC γ). Los miembros de la familia MAPK regulan varias funciones biológicas mediante la fosforilación de moléculas diana (factores de transcripción y otras cinasas), y de este modo contribuyen a la regulación de procesos celulares tales como la proliferación, diferenciación, apoptosis e inmunorespuestas. La activación de la cinasa PI-3 generó PIP3 que funciona como un segundo mensajero para activar posteriormente tirosina-cinasas Btk e Itk, las Ser/Thr-cinasas PDK1 y Akt (PKB). La activación de Akt está involucrada en la supervivencia, proliferación y crecimiento celular. Tras la activación, PLC hidroliza su sustrato, PtdIns(4,5)P2, y forma dos segundos mensajeros, diacilglicerol e Ins(1,4,5)P3 que estimula procesos intracelulares tales como la proliferación, angiogénesis y motilidad celular.

PDGFR se expresa en células madre tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimales y células musculares lisas. Solamente PDGFR- β está involucrado en leucemias mieloides, normalmente como un compañero de translocación con Tel, proteína que interactúa con Huntingtina (HIP1) o Rabaptina-5. Las mutaciones de activación en un dominio de cinasa PDGFR- α están asociadas con tumores estromales gastrointestinales (GIST, por

sus siglas en inglés).

Ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente inhiben la actividad de receptor de PDGF (PDGFR α y PDGFR β) y la actividad de cinasa c-kit, y son útiles para el tratamiento de enfermedades, que responden a una inhibición de la cinasa receptora PDGF. Por consiguiente, ciertos compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores prostáticos, cáncer de pulmón microcítico y tumores de colon, mama y ovario. Además, ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente son útiles para tratar trastornos, tales como la trombosis, psoriasis, esclerodermia, fibrosis, asma, enfermedades metabólicas e hipereosinofilia. Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente también son eficaces contra enfermedades asociadas con la migración y proliferación de células del músculo liso vascular, tales como la reestenosis y aterosclerosis.

Los pacientes con bronquiolitis obliterante (BO), un rechazo crónico de trasplantes de pulmón alogénicos, suelen presentar una concentración de PDGF elevada en líquidos de lavado broncoalveolar. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente presentan efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen a raíz de un trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente el rechazo de tejido, tal como la bronquiolitis obliterante (BO).

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente son útiles para la protección de células madre, por ejemplo, para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterápicos, tales como el 5-fluorouracilo.

Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de la actividad de cinasa c-kit o son inhibidores de la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y β). En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y β). En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de cualquier actividad de cinasa c-kit. Tales compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit, o la cinasa c-kit y PDGFR (α y/o β), contribuye a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, un trastorno alérgico, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunitarias, un trastorno relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, enfermedades neurológicas, enfermedades dermatológicas, una enfermedad del injerto contra huésped, una afección dolorosa, un trastorno neoplásico, una enfermedad cardiovascular y cáncer.

Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión arterial idiopática (HAPI), hipertensión pulmonar primaria (HPP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, diabetes, diabetes de tipo II, diabetes de tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo únicamente, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo únicamente, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer pancreático, carcinoma papilar de la glándula tiroidea, carcinoma ovárico, carcinoma adenoquístico humano, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma secretor de mama, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolor paraneoplásico, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, un tumor de mama, tumores de riñón, pulmón, próstata, páncreas, colon, ovario, glándula tiroidea, colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrosante cutánea, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit contribuye a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo únicamente, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo únicamente, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer pancreático, carcinoma papilar de la glándula tiroidea, carcinoma ovárico, carcinoma adenoquístico humano, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma secretor de mama, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolor paraneoplásico, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, un tumor de mama, tumores de riñón, pulmón, próstata, páncreas, colon, ovario, glándula tiroidea, colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrosante cutánea, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit y la cinasa PDGFR (α y/o β) contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo únicamente, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo únicamente, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer pancreático, carcinoma papilar de la glándula tiroidea, carcinoma ovárico, carcinoma adenoquístico humano, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma secretor de mama, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolor paraneoplásico, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, un tumor de mama, tumores de riñón, pulmón, próstata, páncreas, colon, ovario, glándula tiroidea, colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinativas, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrosante cutánea, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

Otro aspecto de la divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad proliferativa celular, que comprende administrar a un sistema o sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de este; donde la enfermedad proliferativa celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de la glándula tiroidea, ovárico, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o gastrointestinal.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones farmacéuticas y/o combinaciones proporcionados en la presente se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de esfuerzo, asma yatrógena (que incluye la inducida por la aspirina y AINE) y asma inducida por el polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye la alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis intercurrente con la terapia antineoplásica e infección crónica, que incluye la tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de un trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrógena; rinitis aguda y crónica que incluye la rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común y la infección debida al virus sincicial respiratorio, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones farmacéuticas y/o combinaciones proporcionados en la presente se utilizan en el tratamiento de trastornos dermatológicos que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis ecematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardada; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoidosis cutánea, carcinoma basocelular, queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie androgénica, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectiva como no infectiva; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanocítico y otras lesiones displásicas; trastornos medicamentosos que incluyen erupciones fijas por fármacos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos,

5 composiciones farmacéuticas y/o combinaciones proporcionados en la presente se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente se utilizan en el tratamiento del cáncer que incluye, pero no se limita a, tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y neoplasias malignas que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; que incluye la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

15 En la presente se describen compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en la activación de la actividad de cinasa c-kit, o la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β), y se utilizan de este modo para la prevención o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit, o la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β).

20 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit, donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica como las descritas en la presente.

25 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β), donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica como las descritas en la presente.

30 En la presente se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit. También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

35 Además, en la presente se describe el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de este, y opcionalmente en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección modulada por la actividad de cinasa, particularmente c-kit, o c-kit y PDGFR (α y β).

40 De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación describe además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesita tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que se vaya a tratar y el efecto deseado. (Véase, «Administración y composiciones farmacéuticas», a continuación).

Administración y composiciones farmacéuticas

50 Para los usos terapéuticos de compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, descritos en la presente, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces ya sea solas o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, tales compuestos y composiciones se administran de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de tales compuestos y composiciones incluye, pero no se limita a, la administración oral, administración rectal, administración transdérmica, parenteral, administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración pulmonar, administración por inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En ciertas realizaciones, el método de administración de tales compuestos y composiciones es la administración oral. En otras realizaciones, el método de administración de tales compuestos y composiciones es la administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal.

65 La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros factores, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de Fórmula

(I) y Fórmula (II), se indica que se obtendrán resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), administrada por inhalación, está en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). En otras realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), administrada por vía oral, está en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, p. ej., los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5mg a aproximadamente 100mg de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), administrada convenientemente, p. ej., en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. En cierta realización, las formas farmacéuticas unitarias para la administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II).

Se describen además procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este. En ciertas realizaciones, tales procesos incluyen mezclar un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en forma libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, asociado con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se fabrican mediante métodos de mezcla, granulación y/o recubrimiento. En otras realizaciones, tales composiciones contienen opcionalmente excipientes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones, tales composiciones están esterilizadas.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración por inhalación, que incluye la administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración por inhalación, que incluye la administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración por inhalación, que incluye la administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades respiratorias con actividad de cinasa c-kit. En ciertas realizaciones, la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica o asma. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración por inhalación, que incluye la administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β). En ciertas realizaciones, la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica o asma.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración parenteral o intravenosa para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) están adaptadas para la administración parenteral o intravenosa para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de cinasa c-kit y cinasa PDGFR (α y/o β).

Formas farmacéuticas orales

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía oral como formas farmacéuticas discretas, donde tales formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes de sabores, disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o batidos, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de al menos un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), se preparan mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II) (principio activo) junto con al menos un excipiente utilizando técnicas de formulación farmacéutica convencionales. Los ejemplos no limitantes de excipientes utilizados en formas farmacéuticas orales descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, sabores, conservantes y edulcorantes.

5 Los ejemplos no limitantes de tales aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a modo de ejemplo únicamente, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de magnesio y aluminio, polivinilpirrolidona y combinaciones de estos.

10 Los ejemplos no limitantes de tales rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de estos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente están presentes en de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

15 Los ejemplos no limitantes de tales disgregantes incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y combinaciones de estos. En ciertas realizaciones, la cantidad de disgregante utilizado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente es de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso de disgregante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de disgregante.

25 Los ejemplos no limitantes de tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de vaselina, aceite de vaselina fluido, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a modo de ejemplo únicamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) y combinaciones de estos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente es una cantidad de menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas.

35 Los ejemplos no limitantes de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina o combinaciones de estos.

40 En ciertas realizaciones, se preparan comprimidos y cápsulas mezclando uniformemente al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) (principios activos) con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada en caso necesario. En ciertas realizaciones, se preparan comprimidos mediante compresión. En otras realizaciones, se preparan comprimidos mediante moldeado.

45 En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administra por vía oral como una forma farmacéutica de liberación controlada. Tales formas farmacéuticas se utilizan para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de estos. En ciertas realizaciones, se utilizan formas farmacéuticas de liberación controlada para prolongar la actividad del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), reducir la frecuencia de dosificación e incrementar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

50 La administración de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) como líquidos orales tales como disolución, jarabes y elixires se preparan en formas farmacéuticas unitarias de modo que una cantidad dada de disolución, jarabes o elixires contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una disolución acuosa de sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. Los ejemplos no limitantes de excipientes utilizados en como líquidos orales para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres polioxi-etilenados de sorbitol. Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Los ejemplos no limitantes de agentes saborizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas farmacéuticas parenterales

65 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía parenteral por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, la subcutánea, intravenosa (que incluye la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial.

Tales formas farmacéuticas parenterales se administran en forma de disoluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos liofilizados y/o secos listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (povos reconstituibles) y emulsiones. Los vehículos utilizados en tales formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos deseada como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Formas farmacéuticas transdérmicas

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía transdérmica. Tales formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches «de tipo depósito» o «de tipo matricial», que se aplican a la piel y se llevan durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). A modo de ejemplo únicamente, tales dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un elemento protector, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo sobre la piel. En otras realizaciones, se utilizan formulaciones transdérmicas matriciales.

Las formulaciones para el suministro transdérmico de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), un portador y un diluyente opcional. Un portador incluye, pero no se limita a, disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para facilitar el paso a través de la piel del hospedador, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de vaselina y combinaciones de estos.

En ciertas realizaciones, tales sistemas de suministro transdérmico incluyen potenciadores de la penetración para facilitar el suministro de uno o más compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) al tejido. Tales potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, olefio y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En otras realizaciones, el pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica transdérmica de este tipo, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II). En otras realizaciones, la polaridad de un disolvente portador, su fuerza iónica o tonicidad se ajustan para mejorar el suministro. En otras realizaciones, se añaden compuestos tales como estearatos para alterar ventajosamente la hidrofiliia o lipofilia de uno o más compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) para mejorar así el suministro. En ciertas realizaciones, tales estearatos sirven como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, se utilizan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministran por vía transdérmica desde un parche por iontoforesis.

Formas farmacéuticas tópicas

En ciertas realizaciones, se administra al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) mediante la aplicación tópica de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en forma de lociones, geles, pomadas, disoluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel son disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles, mientras que las formulaciones para la administración oftálmica son disoluciones acuosas. Tales formulaciones contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tales formulaciones tópicas incluyen al menos un portador y opcionalmente al menos un diluyente. Tales portadores y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de vaselina y combinaciones de estos.

En ciertas realizaciones, tales formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para facilitar el suministro de uno o más compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) al tejido. Tales potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, olefio y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración por inhalación

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por inhalación. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente ya sea inhalada por la boca o por las fosas nasales. Las formas farmacéuticas para la administración inhalada se formulan como aerosoles, polvos secos, suspensiones o composiciones en disolución. Las composiciones de polvo seco contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en polvos secos incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, manitol, y mono-, di- y polisacáridos. En ciertas realizaciones, el polvo finamente dividido se prepara mediante micronización y molienda, donde el compuesto de tamaño reducido (micronizado) está definido por un valor de D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros.

Las formulaciones de aerosol para la administración por inhalación comprenden una disolución o suspensión fina de al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en un disolvente/propelente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Los propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propelentes representativos incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 14), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Además, tales composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio. El aerosol también contiene opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar la solubilidad, o para mejorar el sabor.

El tamaño de partícula de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) micronizado contenido en una formulación de aerosol es menor de 100 micrómetros, mientras que en otras realizaciones menor de 20 micrómetros. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula está en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, en otras realizaciones de 1 a 5 micrómetros, mientras que en todavía otras realizaciones de 2 a 3 micrómetros.

Así pues, en la presente se proporciona una formulación de aerosol farmacéutico que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente. En ciertas realizaciones, en una formulación de aerosol farmacéutico de este tipo el propelente se selecciona a partir de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano y mezclas de estos.

En ciertas realizaciones, las suspensiones y disoluciones que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, formuladas para la administración por inhalación se administran a través de un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para la nebulización es cualquier líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, disolución salina acuosa, alcoholes o glicoles (a modo de ejemplo únicamente, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o mezclas de estos). Las disoluciones salinas utilizan sales que presentan poca o ninguna actividad farmacológica tras su administración. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales halógenas de metales alcalinos o amonio, o ácidos orgánicos (a modo de ejemplo únicamente, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico). Tales suspensiones contienen opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran directamente al pulmón mediante inhalación utilizando un inhalador dosificador («MDI», por sus siglas en inglés), que utiliza cartuchos que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (IPS) que usa una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que es inhalada a continuación por el paciente. En ciertas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) y una base de polvo tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministran al pulmón utilizando un dispositivo atomizador de líquido, donde los dispositivos de este tipo utilizan orificios de boquilla extremadamente pequeños para convertir en aerosol formulaciones de fármaco líquidas que entonces se pueden inhalar directamente al pulmón. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministran al pulmón utilizando un dispositivo nebulizador, donde un nebulizador crea un aerosol de formulaciones de fármaco líquidas utilizando energía ultrasónica para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministran al pulmón utilizando un dispositivo atomizador electrohidrodinámico («EHD») donde tales dispositivos atomizadores EHD utilizan energía eléctrica para convertir en aerosol disoluciones o suspensiones de fármaco líquidas.

En ciertas realizaciones, la proporción de Fórmula (I) o Fórmula (II) o sal farmacéuticamente aceptable de esta utilizada en los polvos para inhalación o insuflación está dentro del intervalo del 0,1 al 10%. En otras realizaciones, la proporción de Fórmula (I) o Fórmula (II) o sal farmacéuticamente aceptable de esta utilizada en los polvos para inhalación o

- insuflación está dentro del intervalo del 0,1 al 5%. En ciertas realizaciones, las formulaciones de aerosol contienen de 20µg a 10mg de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), mientras que en otras realizaciones, las formulaciones de aerosol contienen de 20µg a 2000µg de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). En ciertas realizaciones, las formulaciones de aerosol contienen de 20µg a 500µg de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administra una vez al día mediante administración por inhalación, mientras que en otras realizaciones se administra un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) varias veces al día mediante administración por inhalación. A modo de ejemplo únicamente, tales dosificaciones diarias múltiples ocurren 2, 3, 4 u 8 veces al día, dando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.
- En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de este, descrita en la presente, también contiene uno o más potenciadores de la absorción. En ciertas realizaciones, tales potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, *N*-lauril-β-*D*-maltopiranosido, EDTA y micelas mixtas.
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía intranasal. Las formas farmacéuticas para la administración nasal se formulan como aerosoles, disoluciones, gotas, geles o polvos secos. Las formulaciones acuosas para la administración al pulmón o nariz incluyen opcionalmente excipientes convencionales como los proporcionados en la presente, tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares.
- Administración rectal
En ciertas realizaciones, se administran composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) por vía rectal en forma de supositorios, enemas, pomada, cremas, espumas rectales o geles rectales. En ciertas realizaciones, tales supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía oftálmica como colirios. Tales formulaciones son disoluciones acuosas que contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.
- Administración ótica
En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se administran por vía ótica como gotas óticas. Tales formulaciones son disoluciones acuosas que contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.
- Administración de absorción lenta
En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se formulan como un preparado de absorción lenta. Tales formulaciones se administran mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, tales formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.
- Tratamiento combinado
En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de la presente divulgación, o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionada en la presente, se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.
- En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de la presente divulgación, o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) proporcionada en la presente, se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).
- En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.
- En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

5 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.

10 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

15 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se administra secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.

20 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), se administra secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

25 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.

30 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

35 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.

40 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

45 En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit.

50 En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa c-kit y la actividad de cinasa PDGFR (α y/o β).

55 En ciertas realizaciones de las politerapias descritas en la presente, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, y el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) actúan de forma aditiva. En ciertas realizaciones de las politerapias descritas en la presente, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, y el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) actúan de forma sinérgica.

60 Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de la presente divulgación, o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, incluyen, pero no se limitan a, agentes antieméticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos, hormonas,

agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, inhibidores de topoisomerasas, agentes citostáticos, agentes antiinvasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antineoplásicos y moduladores de receptores de tipo toll.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, se utilizan en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar el asma. En ciertas combinaciones, el segundo agente terapéutico es un broncodilatador, un agente antiinflamatorio, un antagonista de leucotrienos o un bloqueador de IgE.
- 10 Los agentes antieméticos utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo,
- 15 pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y combinaciones de estos.

- Los agentes antiinflamatorios utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, amproxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrienos que incluyen, pero no se limitan a, zileutón,
- 20 aurotioglucosa, aurotiomalato sódico y auranofina, esteroides que incluyen, pero no se limitan a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucocinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona, y otros agentes antiinflamatorios que incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado de esta, ácido 5-aminosalicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfipirazona y benzbromarona.
- 25 30 35

- Los agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, tacrolimús, metotrexato de ciclosporina, leflunomida, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato mofetil, ascomicina, rapamicina (sirolimús), FK-506, mizoribina, desoxispergualina, brequinar, ácido micofenólico,
- 40 malononitriloamidas (tales como, a modo de ejemplo únicamente, leflunamida), moduladores de receptores de linfocitos T, y moduladores de receptores de citocina, miméticos de péptidos, y anticuerpos (tales como, a modo de ejemplo únicamente, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)2, fragmentos de unión a epitopo), moléculas de ácido nucleico (tales como, a modo de ejemplo únicamente, moléculas de ácido nucleico de antisentido y hélices triples), moléculas de bajo peso molecular, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores de receptores de linfocitos T incluyen, pero no se limitan a,
- 45 anticuerpos anti-receptor de linfocitos T (tales como, a modo de ejemplo únicamente, anticuerpos anti-CD4 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1™ (IDEC y SKB), mAb 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, un inmunocnjugado unido a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales anti-ligando CD40 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (tales como, a modo de ejemplo únicamente, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti-B7 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-inmunoglobulina, y moduladores de receptores de tipo toll (TLR). Los ejemplos de moduladores de receptores de citocina incluyen, pero no se limitan a, receptores de citocina solubles (tales como, a modo de ejemplo únicamente, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o un fragmento de este, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o un fragmento de este y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento de este), citocinas o fragmentos de estas (tales como, a modo de ejemplo únicamente, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF), anticuerpos anti-receptor de citocina (tales como, a modo de ejemplo únicamente, anticuerpos anti-receptor de IFN, anticuerpos anti-receptor de IL-2 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos anti-receptor de IL-4, anticuerpos anti-receptor de IL-6, anticuerpos anti-receptor de IL-10 y anticuerpos anti-receptor de IL-12), anticuerpos anti-citocina (tales como, a modo de ejemplo únicamente, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (tales como, a modo de ejemplo únicamente, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).
- 50 55 60 65

5 Los agentes alquilantes utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a mostazas nitrogenadas, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triazenos, melfalán, mecloretamina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, hexametilmelaína, tiotepa, busulfán, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

10 Los antimetabolitos utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, citarabina, gemcitabina y antifolatos tales como, a modo de ejemplo únicamente, fluoropirimidinas (a modo de ejemplo únicamente, 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea.

15 Los antibióticos antitumorales utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina.

20 Los agentes antimitóticos utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (a modo de ejemplo únicamente, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (a modo de ejemplo únicamente, taxol, paclitaxel y taxotere) e inhibidores de polocinas.

25 Los inhibidores de topoisomerasas utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas a modo de ejemplo únicamente, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina.

30 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; unos metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianoftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAYx1005.

35 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un antagonista del receptor para leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄) seleccionados a partir del grupo constituido por fenotiazin-3-oles tales como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAYx7195.

40 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un inhibidor de fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantina incluida la teofilina y la aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de PDE incluido un inhibidor de PDE4, que incluye, pero no se limita a, cilomilast o roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

50 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina.

55 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 2 gastroprotector. En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, descrito en la presente, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 4.

60 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

65 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un glucocorticoide, tal como

flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesónida.

5 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con una inmunoglobulina (Ig), gammaglobulina, preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

10 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, con un agente quimioterápico para tratar un trastorno proliferativo celular que incluye, pero no se limita a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, de la glándula tiroidea, ovario, páncreas, neuronal, pulmón, uterino o gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos utilizados en tales combinaciones son antraciclina, agentes alquilantes (p. ej., mitomicina C), sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, análogos del ácido fólico (p. ej., inhibidores de la dihidrofolato-reductasa tales como metotrexato), análogos de purina, análogos de pirimidina, enzimas, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones e interleucinas. Otros ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos utilizados en tales combinaciones son busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodepa, carboquona, meturedepa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carrubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiurridina, doxilfluridina, encitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucida, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxurea, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, lentinano, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxana, sizofirano, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triaziquona, 2,2',2"-triclortrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina y vindesina.

35 En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de este, o a modo de ejemplo únicamente, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (a modo de ejemplo únicamente, taxol, paclitaxel y taxotere) e inhibidores de polocinasa.

40 Los inhibidores de topoisomerasas utilizados en combinación con compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables de estos, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas a modo de ejemplo únicamente, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina.

50 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-(5-sustituída)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; unos metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-ciano-naftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAYx1005.

60 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un antagonista del receptor para leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄) seleccionado a partir del grupo constituido por fenotiazin-3-oles tales como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAYx7195.

65

5 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un inhibidor de fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantina incluidas la teofilina y la aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de PDE incluido un inhibidor de PDE4, que incluye, pero no se limita a, cilomilast o roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

10 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina.

15 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 2 gastroprotector. En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, descrito en la presente, con un antagonista del receptor de histamina de tipo 4.

20 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

30 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesónida.

35 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con una inmunoglobulina (Ig), gammaglobulina, preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

40 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de este, con un agente quimioterápico para tratar un trastorno proliferativo celular que incluye, pero no se limita a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, de la glándula tiroidea, ovario, páncreas, neuronal, pulmón, uterino o gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos utilizados en tales combinaciones son antraciclinas, agentes alquilantes (p. ej., mitomicina C), sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, análogos del ácido fólico (p. ej., inhibidores de la dihidrofolato-reductasa tales como metotrexato), análogos de purina, análogos de pirimidina, enzimas, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones e interleucinas. Otros ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos utilizados en tales combinaciones son busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodepa, carboquona, meturedpa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramincina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carrubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamincina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puomicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiurridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucida, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxiurea, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, lentinano, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxana, sizofirano,

espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triaziquona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina y vindesina.

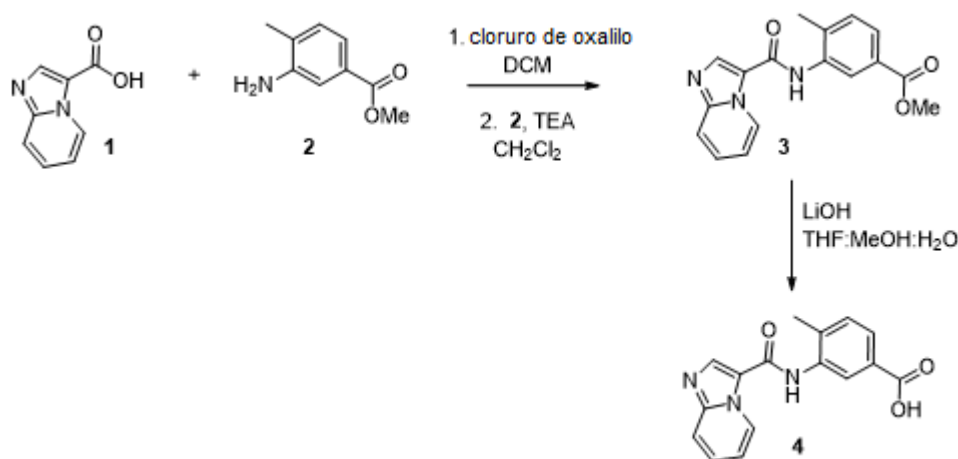
- 5 En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (p. ej., hidratos), los derivados de tipo *N*-óxidos, derivados protegidos, isómeros individuales y una mezcla de isómeros de este, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Tales agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa-5, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, bloqueadores de los canales de calcio, oxigenoterapia, iloprost, sildenafilo, tadalifilo, digoxina, furosemida, espironolactona, warfarina, eprostenol, treprostinilo, bosentán y ambrisentán.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar, pero no limitar, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) de la presente divulgación, y la preparación de tales compuestos.

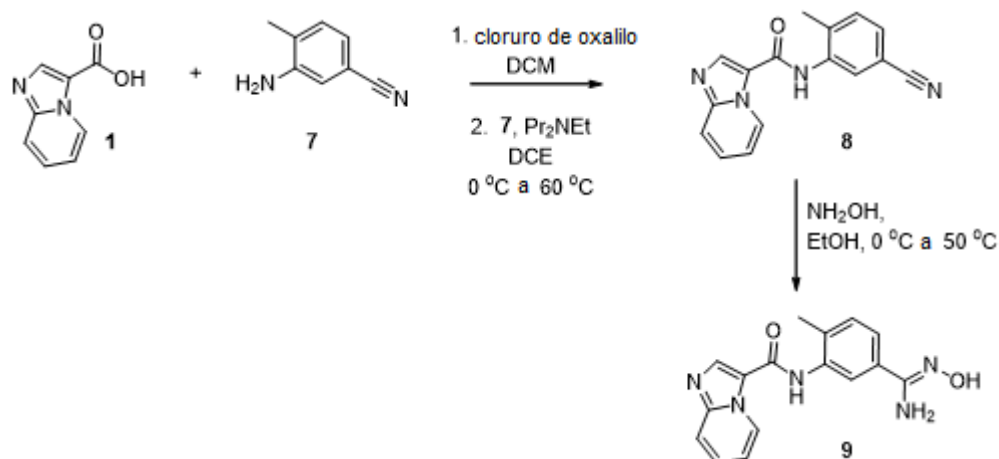
Síntesis de intermedios

Síntesis de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoico (4)



- 20 A una suspensión de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1) (4,09 g, 25,3 mmol) en diclorometano (100 mL) y DMF (0,25 mL) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (4,15 mL, 48,0 mmol) gota a gota en 10 minutos. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se detectó la conversión total mediante LCMS. La reacción se redujo posteriormente a sequedad y se suspendió en diclorometano (100 mL), y se añadió una disolución de 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (2) (4,6 g, 27,9 mmol) en diclorometano (100 mL) y trietilamina (7,1 mL). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con diclorometano (100 mL). La reacción se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad. El sólido crudo se lavó con éter dietílico para eliminar el exceso de anilina y se secó para proporcionar 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoato de metilo (3) como un sólido blanco. MS *m/z* 310,1 (M+1)⁺.
- 25
- 30 A una suspensión de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoato (3) (5,43 g, 17,6 mmol) en THF (225 ml) y MeOH (150 mL) se añadieron LiOH 3 M (17,5 mL) y agua (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se redujo en volumen en un rotavapor para eliminar THF y MeOH. La mezcla se diluyó con agua (75 mL) y se neutralizó con HCl (17,5 mL de una disolución 3M). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoico (4) como un sólido blanco. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,0 (s, 1H), 9,45 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). MS *m/z* 296,1 (M+1)⁺.
- 35

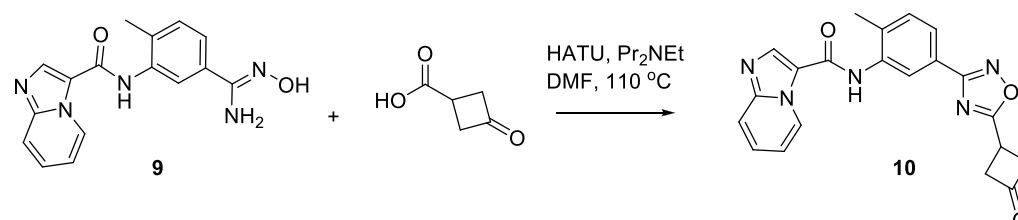
Síntesis de *N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**)



5 A una suspensión de ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**1**) (16,6 g, 102 mmol) en diclorometano (300 mL) y DMF (0,5 mL) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (45 mL, 510 mmol) gota a gota en 10 minutos. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se detectó la conversión total mediante LCMS en MeOH. La reacción se redujo posteriormente a sequedad y se suspendió en dicloroetano (100 mL), y se añadió a una disolución de 3-amino-4-metilbenzonitrilo (**7**) (15 g, 113 mmol) en dicloroetano (200 mL) y Pr₂NEt (55 mL) a 0 °C. Tras la adición, se retiró el baño frío y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó hasta 50 °C durante otras 2 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se enfrió y se formó un precipitado blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con diclorometano frío. Se obtuvieron aproximadamente 10 g de la *N*-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**8**) deseada. El filtrado se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad. El sólido crudo se lavó con éter dietílico para eliminar el exceso de anilina y se filtró para proporcionar otra tanda de *N*-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**8**) como un sólido blanco. MS *m/z* 277,1 (M+1).

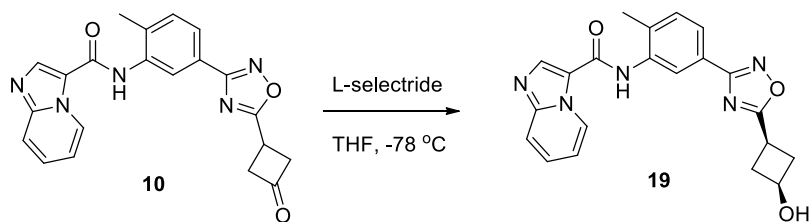
10 A una suspensión agitada y enfriada (0 °C) de *N*-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**8**) (10 g, 36,2 mmol) en EtOH (225 ml) se añadió NH₂OH (6 mL, disolución al 50% en agua). Tras la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 50 °C durante otras 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se almacenó en la nevera durante la noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío para proporcionar *N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,40 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H). MS *m/z* 310,1 (M+1)⁺.

25 Síntesis de *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**)

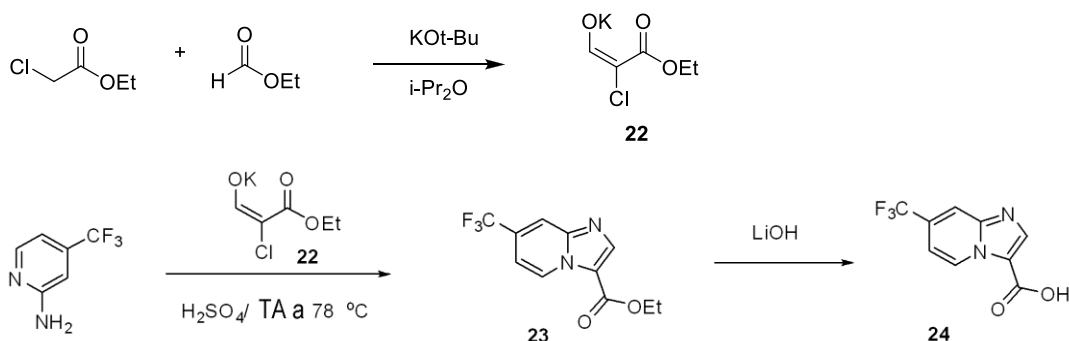


30 Se añadió HATU (1,41 g, 3,72 mmol) en una porción a una disolución agitada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,405 g, 3,55 mmol) y Pr₂NEt (0,62 mL, 3,7 mmol) en DMF seca (5 mL). Después de 10 minutos, se añadió *N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**) (1,0 g, 3,23 mmol) en una porción y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La disolución resultante se calentó (110 °C) durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre NH₄Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para obtener *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,20 (s, 1 H), 9,53 - 9,51 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 1 H), 7,85 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,34 - 7,30 (m, 1 H), 4,12 - 4,04 (m, 1 H), 3,70 - 3,53 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H). MS *m/z* 388,1 (M+1)⁺.

40

Síntesis de *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**19**)

5 Se añadió L-selectride (1,7 mL, 1 M en THF, 1,7 mmol) gota a gota a una disolución agitada de *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**) (0,5 g, 1,29 mmol) en THF a -78 °C. Después de 30 minutos, la reacción se calentó hasta 0 °C y se desactivó con NaOH 1N. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para dar *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**19**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 10,03 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 2H). MS *m/z* 390,1 (M+1)⁺.

15 Síntesis de ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**24**)

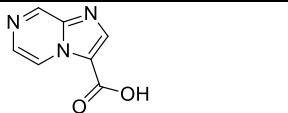
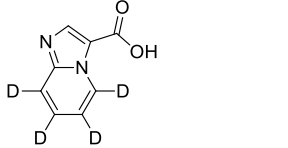
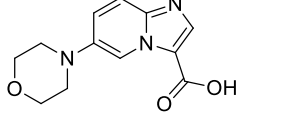
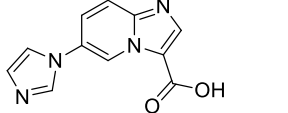
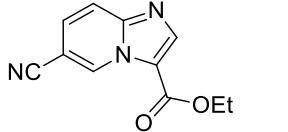
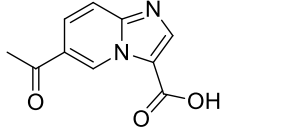
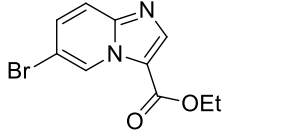
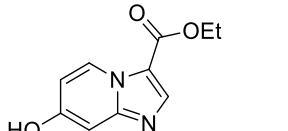
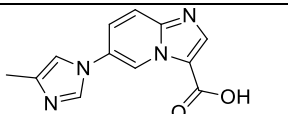
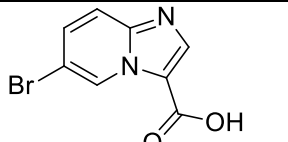
20 Se añadieron simultáneamente 2-cloroacetato de etilo (20 mL, 187 mmol) y formiato de etilo (15,1 mL, 187 mmol) a una suspensión agitada y enfriada de *tert*-butóxido de potasio (21,4 g, 188 mmol) en éter diisopropílico seco (300 mL). Tras la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión amarilla se filtró y el 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (**22**) sólido se secó al vacío y se utilizó directamente en el siguiente paso.

25 A una suspensión agitada de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (128 mg, 0,791 mmol) y 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (**22**) (500 mg, 2,64 mmol) en EtOH (5 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico (70 µL, 1,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó a 78 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró. Se añadió agua al residuo y el pH se ajustó entre 6-8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato (**23**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS *m/z* 259,3 (M+1)⁺.

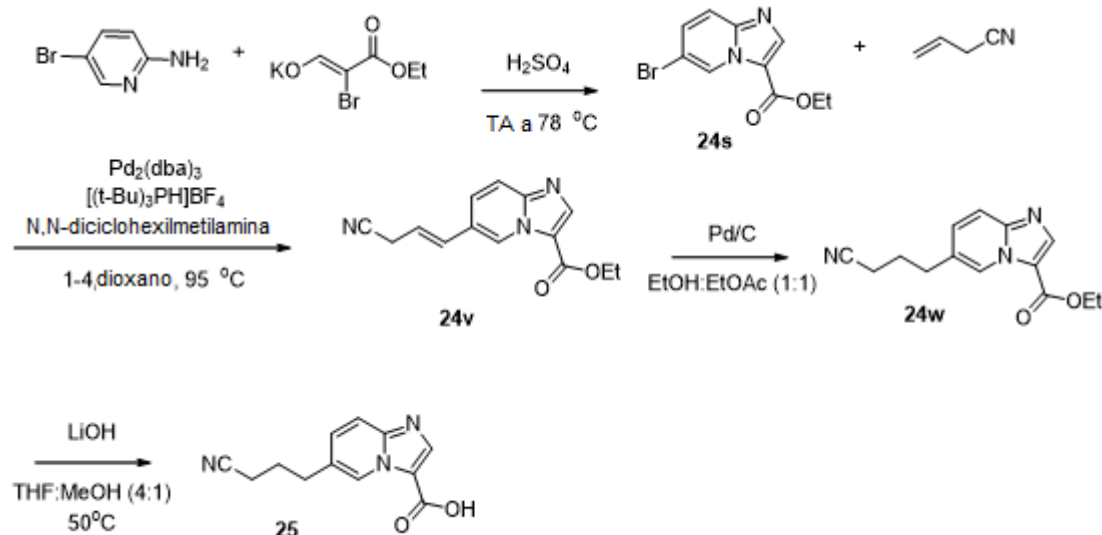
35 A una disolución agitada de 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**23**) (100 mg, 0,387 mmol) en THF : MeOH (4:1, 1,5 mL) se añadió LiOH 2N (0,25 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 4-5 con HCl 1N. El disolvente se concentró parcialmente y la capa acuosa resultante se liofilizó para dar el ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**24**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,31 - 8,30 (m, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1 H). MS *m/z* 231,2 (M+1)⁺.

40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito para el ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**24**).

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
24a		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,64 - 9,62 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1 H). MS m/z 231,2 (M+1) $^+$.
24b		MS m/z 181,2 (M+1) $^+$.
24c		MS m/z 181,2 (M+1) $^+$.
24d		MS m/z 188,1 (M+1) $^+$.
24e		MS m/z 188,1 (M+1) $^+$.
24f		MS m/z 241,0 (M+1) $^+$.
24g		MS m/z 270,0 (M+1) $^+$.
24h		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J = 2,8, 9,8$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H). MS m/z 193,1 (M+1) $^+$.
24i		MS m/z 177,6 (M+1) $^+$.
24j		MS m/z 177,6 (M+1) $^+$.
24k		MS m/z 209,06 (M+1) $^+$.
24l		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,21 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1 H), 3,72 - 3,69 (m, 4 H), 3,40 - 3,28 (m, 2 H), 2,99 - 2,92 (m, 4 H), 2,88 - 2,82 (m, 2 H). MS m/z 276,13 (M+1) $^+$.

24m		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9,29 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 9,15 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H). MS <i>m/z</i> 164,1 (M+1) ⁺ .
24n		MS <i>m/z</i> 167,0 (M+1) ⁺ .
24o		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8,79 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,84 (m, 2 H), 3,80 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H). MS <i>m/z</i> 248,1 (M+1) ⁺ .
24p		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9,69 (dd, <i>J</i> = 0,8, 2,0 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 0,8, 9,6 Hz, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H). MS <i>m/z</i> 248,1 (M+1) ⁺ .
24q		MS <i>m/z</i> 216,0 (M+1) ⁺ .
24r		MS <i>m/z</i> 205,0 (M+1) ⁺ .
24s		MS <i>m/z</i> 270,0 (M+1) ⁺ .
24t		MS <i>m/z</i> 207,1 (M+1) ⁺ .
24u		MS <i>m/z</i> 243,1 (M+1) ⁺ .
24v		MS <i>m/z</i> 241,0 (M+1) ⁺ .

Síntesis de ácido 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (25)



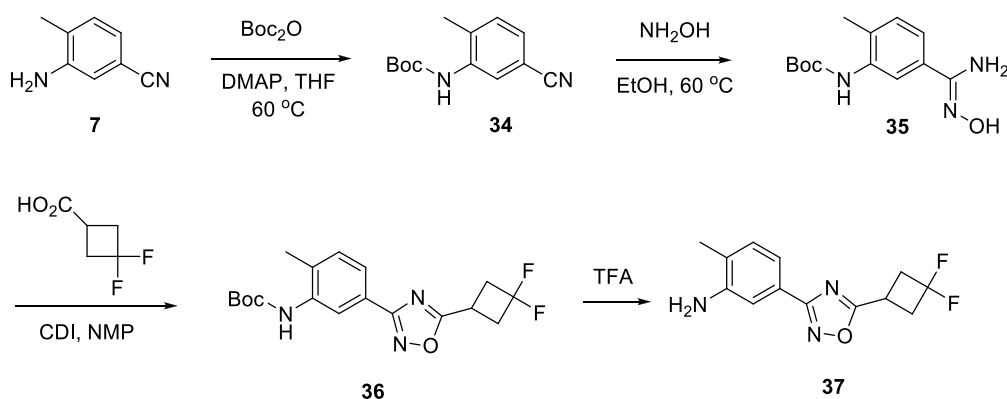
5 A una suspensión agitada de 5-bromopiridin-2-amina (1,2 g, 7,05 mmol) y la sal potásica de 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo (6,6 g, 28,19 mmol) (preparada de un modo similar a **22**) en EtOH (100 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico (751 μ L, 14,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró. Se añadió agua al residuo y el pH se ajustó entre 6-8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**). MS m/z 270,2 (M+1)⁺.

15 Una mezcla agitada de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1,86 mmol), cianuro de alilo (224 μ L, 2,79 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,028 mmol), [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ (16 mg, 0,056 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (433 μ L, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 mL) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para dar 6-(3-ciano-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24v**). MS m/z 256,4 (M+1)⁺.

20 A una disolución agitada de 6-(3-ciano-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24v**) (400 mg, 1,57 mmol) en EtOH : EtOAc (1:1, 10 mL) se añadió Pd/C catalítico (10%p, base húmeda). La reacción se hidrogenó con un globo durante la noche, después se filtró a través de Celite. El producto crudo 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24w**) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 258,4 (M+1)⁺.

25 A una disolución agitada de 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24w**) (375 mg, 1,46 mmol) en THF : MeOH (4:1, 5 mL) se añadió LiOH 2N (500 μ L). La reacción se calentó a 50 °C durante 45 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3-4 con HCl 1N. El disolvente se concentró parcialmente y la fase acuosa remanente se liofilizó para obtener ácido 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**25**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,21 - 9,19 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,85 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,97 - 1,90 (m, 2 H). MS m/z 230,3 (M+1)⁺.

Síntesis de 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (37)



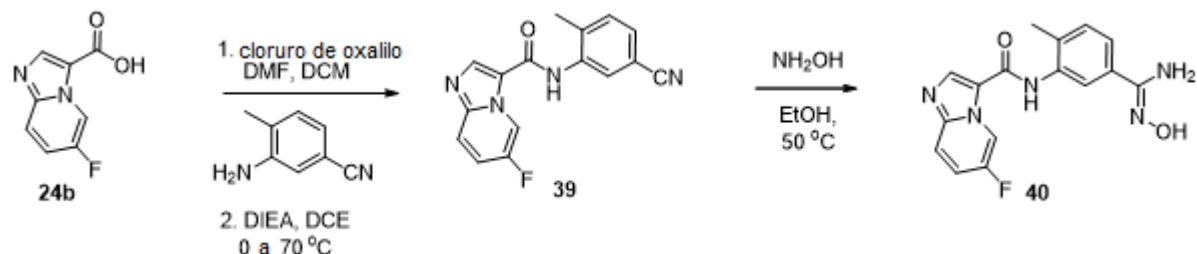
Se añadió (Boc)₂O (50 g, 227 mmol) en porciones a una disolución agitada de 3-amino-4-metilbenzonitrilo (**7**) (10 g, 75,7 mmol) y DMAP (0,5 g) en THF (250 mL). Después de 30 minutos, la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó en gel de sílice para obtener un sólido blanco 5-ciano-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**34**) (17,5 g, rendimiento cuantitativo). MS *m/z* 233,1 (M+1)⁺.

Se añadió NH₂OH (20 mL, al 50% en agua) a una disolución agitada de 5-ciano-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**34**) (17,5 g, 75,3 mmol) en EtOH (200 mL) y la disolución resultante se calentó a 50 °C durante 10 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el producto se lavó con EtOAc y hexano para obtener un sólido blanco (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**35**) en un rendimiento cuantitativo que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* 266,1 (M+1)⁺.

Se añadió CDI (1,2 g, 7,34 mmol) en porciones a una disolución agitada de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (1 g, 7,34 mmol) en NMP (10 mL). Después de 30 minutos, se añadió (*Z*)-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**35**) (1,8 g, 7,34 mmol) en una porción y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se calentó mediante microondas a 120 °C durante 20 minutos. La disolución se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se purificó en gel de sílice para proporcionar (5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**36**) (1,2 g, 45% de rendimiento). MS *m/z* 366,1 (M+1)⁺.

El (5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**36**) (1,2 g, 3,3 mmol) se disolvió en TFA (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se eliminó el TFA al vacío para dar el residuo que se neutralizó mediante la adición de disolución de Na₂CO₃ 2M (20 mL). La disolución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) como un sólido blanco (0,9 g, 100% de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 7,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (a, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,98-3,24 (m, 4H), 2,12 (s, 3H). MS *m/z* 266,1 (M+1)⁺.

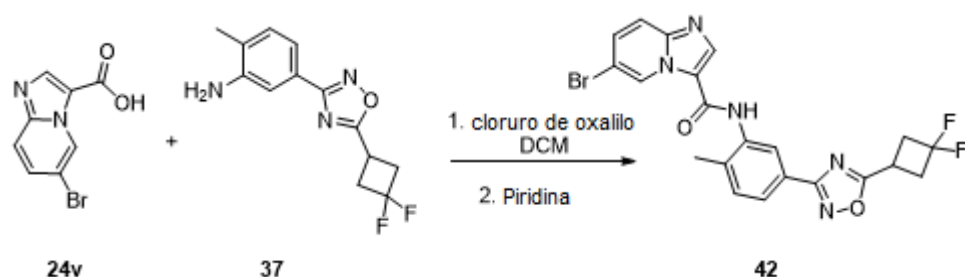
Síntesis de (*Z*)-6-fluoro-*N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**40**)



Se añadió cloruro de oxalilo (10 mL, 110 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**24b**) (2 g, 11 mmol) y cantidades catalíticas de DMF en diclorometano (20 mL). Después de 5 horas, se evaporó el disolvente, y el sólido se suspendió en DCE seco (20 mL) y se añadió a una disolución agitada de 3-amino-4-metilbenzonitrilo (1,45 g, 11 mmol) y DIEA (6 mmol) en DCE (10 mL) a 0 °C. Tras la adición, la reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se sometió a tratamiento acuoso estándar y purificación en sílice para dar *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**39**) como un sólido. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,14 (s, 1 H), 9,45 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1 H), 7,90 - 7,87 (m, 2 H), 7,68-7,63 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z* 295,1 (M+1)⁺.

Se añadió NH₂OH (5 mL, 16,1 mmol) en una porción a una suspensión agitada de *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**39**) (0,95 g, 3,23 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante la noche y después se enfrió hasta 0 °C. El producto, (*Z*)-6-fluoro-*N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**40**) se recogió por filtración. MS *m/z* 328,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 6-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42**)

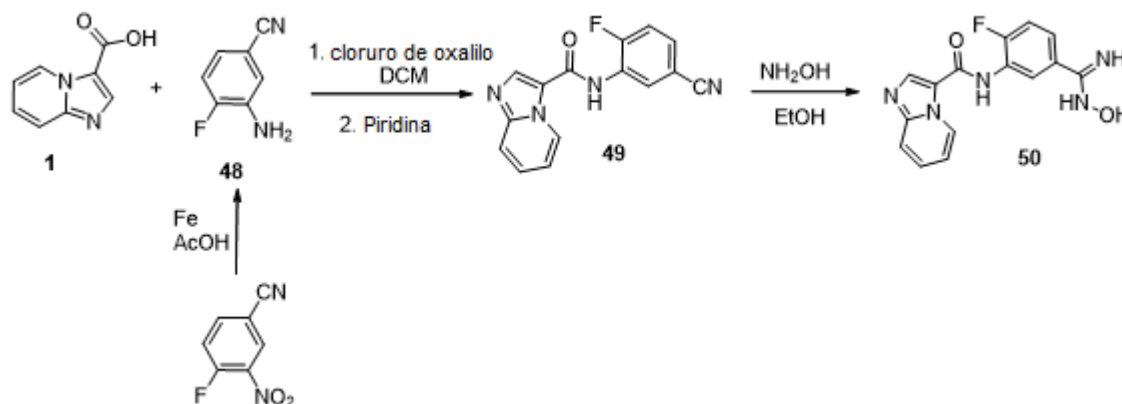


A una suspensión agitada de ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24v**) (300 mg, 1,25 mmol), en diclorometano anhidro (10 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (116 µL, 1,37 mmol). A continuación, se añadieron tres gotas de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió en porciones a una disolución agitada de 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de metilo (**31**) (330 mg, 1,25 mmol) en piridina anhidra (5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó hasta temperatura ambiente en argón durante 2 h. A continuación, la reacción se desactivó con agua. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 6-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (205 mg, 67% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito para la 6-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**42**).

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
42c		MS <i>m/z</i> 492,0, 494,0 (M+1) ⁺ .
42f		¹ H RMN (400Mhz, CDCl ₃) δ 9,44 (dd, <i>J</i> = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,45 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 488,0, 490,0 (M+1) ⁺ .
42h		MS <i>m/z</i> 439,0 (M+1) ⁺ .

Síntesis de *N*-(2-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidóil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**50**)



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (5,0 g, 30,1 mmol) y Fe en polvo (5,05 g, 90,3 mmol) en AcOH (100 mL) se calentó a 80 °C durante 1 hora en N₂. A continuación, el disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua (200 mL) al residuo. La disolución se ajustó a pH 6 mediante la adición de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 3-amino-4-fluorobenzonitrilo (**48**), que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* 137,0 (M+1)⁺.

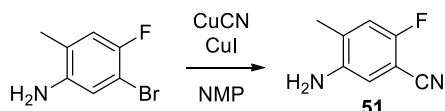
A una suspensión agitada de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (3,0 g, 18,5 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,84 mL, 55,5 mmol). A continuación, se añadieron tres gotas de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió a una disolución agitada de 3-amino-4-fluorobenzonitrilo (**48**) (2,5 g, 18,5 mmol)

en piridina anhidra (50 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos y se desactivó con agua (200 mL) con agitación durante otros 10 minutos. A continuación, el precipitado se filtró y se secó al aire para obtener *N*-(5-ciano-2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**49**). ^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 9,43 (td, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,22 (dt, $J = 1,2, 6,8, 1\text{H}$). MS m/z 281,1 ($M+1$) $^+$.

Se añadió NH_2OH (10 mL, 32,1 mmol) en una porción a una suspensión agitada de *N*-(5-ciano-2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**49**) (3,6 g, 12,85 mmol) en EtOH (100 mL). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas y después el disolvente se eliminó para obtener *N*-(2-fluoro-5-(*N*'-hidroxycarbamimidóil)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**50**). ^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,45 (td, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,79 (td, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,19 (dt, $J = 1,2, 6,8, 1\text{H}$), 5,88 (s, 2H). MS m/z 314,1 ($M+1$) $^+$.

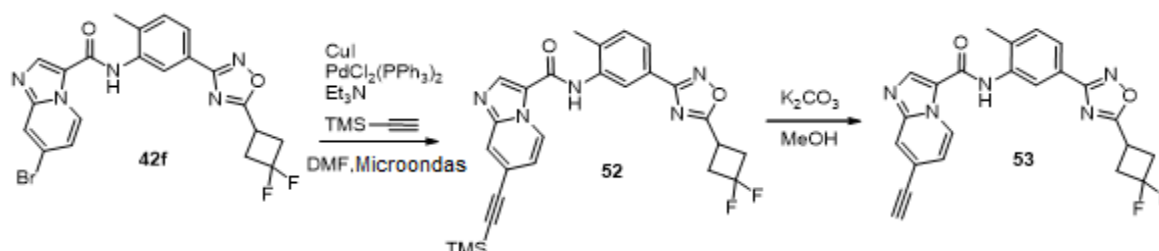
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito para la *N*-(2-fluoro-5-(*N*'-hidroxycarbamimidóil)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**50**).

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
50a		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,44 (td, $J = 0,8, 6,8$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (td, $J = 1,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,17 (dt, $J = 1,2, 6,8, 1\text{H}$), 5,81 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). MS m/z 328,1 ($M+1$) $^+$.
50b		MS m/z 422,1 ($M+1$) $^+$.
50c		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 9,44 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,76 (dt, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS m/z 324,1 ($M+1$) $^+$.
50d		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,84 (s, 1H), 9,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS m/z 324,1 ($M+1$) $^+$.
50e		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS m/z 324,1 ($M+1$) $^+$.
50f		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 9,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). MS m/z 388,0, 390,0 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (51)

Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-metilamina (2,04 g, 10,0 mmol), CuCN (889 mg, 10,0 mmol) y CuI (1,9 g, 10,0 mmol) en NMP se purgó con N₂ durante 5 minutos, y después se selló y calentó a 195 °C durante 30 minutos en condiciones de microondas. La mezcla se sometió a tratamiento acuoso estándar para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 5-amino-2-fluoro-4-metilbenzonitrilo (**51**) (540 mg, 36% de rendimiento). MS *m/z* 151,0 (M+1)⁺.

10 Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-etinilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**53**)

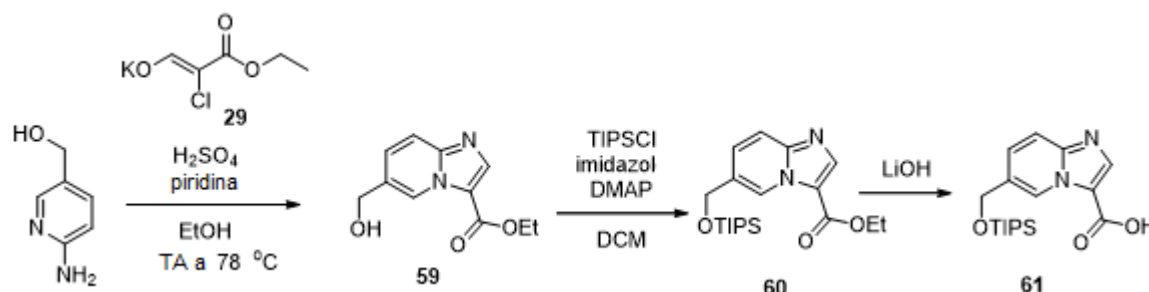


Se mezclaron 7-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42f**) (50,0 mg, 0,10 mmol), CuI (3,82 mg, 0,02 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (14,0 mg, 0,02 mmol), trietilamina (20,0 mg, 0,20 mmol) y etiniltrimetilsilano (20 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 1 mL. El vial se tapó y se calentó a 110 °C durante 5 minutos en condiciones de microondas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en sílice para obtener *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**52**). MS *m/z* 506,1 (M+1)⁺.

Se disolvió *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**52**) (50 mg, 0,1 mmol) en MeOH (1 mL) y se añadió K₂CO₃ (42 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). El precipitado resultante se filtró y se secó para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-etinilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**53**). MS *m/z* 434,1 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(((trisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**61**)

30



A una suspensión agitada de (6-aminopiridin-3-il)metanol (1,24 mg, 10,0 mmol) y la sal potásica de 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo (**29**) (3,76 g, 20,0 mmol) en EtOH (10 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido sulfúrico conc. (10,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió piridina (0,92 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró. Se añadió agua al residuo y se ajustó el pH de la disolución a 8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**59**) se purificó mediante cromatografía en sílice. ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS *m/z* 221,1 (M+1)⁺.

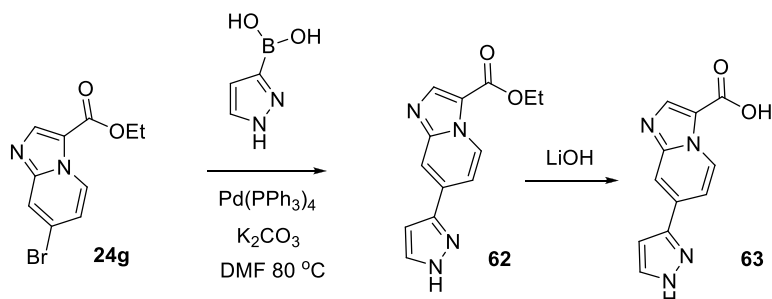
40

A una suspensión de 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**59**) (497,0 mg, 2,26 mmol), DMAP (12,2 mg, 0,1 mmol) y 1*H*-imidazol (154,0 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió TIPSCI (523,0 mg,

2,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**60**) crudo. MS m/z 377,2 (M+1)⁺.

5 El 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**60**) crudo obtenido anteriormente se disolvió en THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5 mL). Se añadió LiOH 6N (2,27 mL, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los disolventes se eliminaron y se añadió HCl 6N hasta pH 5-6. Se añadió EtOAc (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para dar el ácido 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**61**). ¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,20 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 18H). MS m/z 349,2 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 7-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**63**)

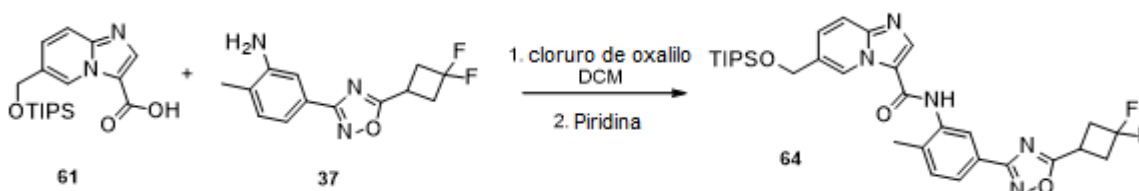


15 A una disolución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de 5-etilo **24g** (202 mg, 0,75 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido (1*H*-pirazol-3-il)borónico (101 mg, 0,903 mmol), K₂CO₃ 1,8 M (1,3 mL, 2,26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0,075 mmol). Se creó el vacío en la reacción y se rellenó con nitrógeno dos veces, después se calentó a 160 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, la mezcla se diluyó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar 7-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**62**). MS (m/z) 257,1 (M+1)⁺.

25 A una disolución agitada de 7-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**62**) (103 mg, 0,4 mmol) en THF:MeOH:H₂O (3:2:1, 1,6 mL) se añadió LiOH 6N (0,035 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El pH se ajustó entre 4-5 con HCl 3N. La mezcla resultante se concentró para obtener el ácido 7-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**63**). MS (m/z) 229,2 (M+1)⁺.

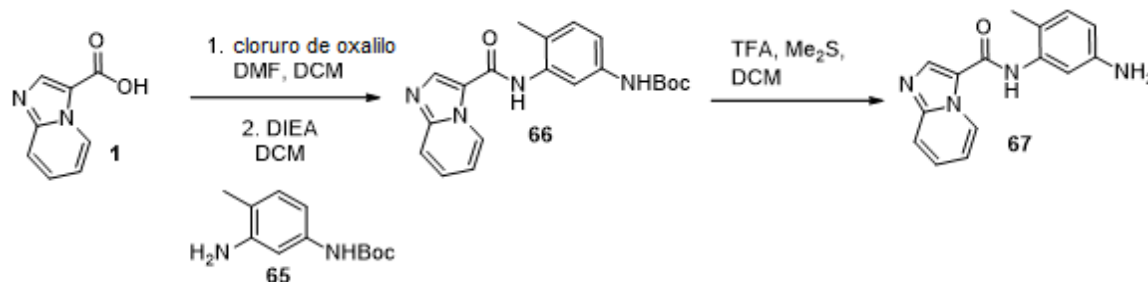
Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**64**)

30



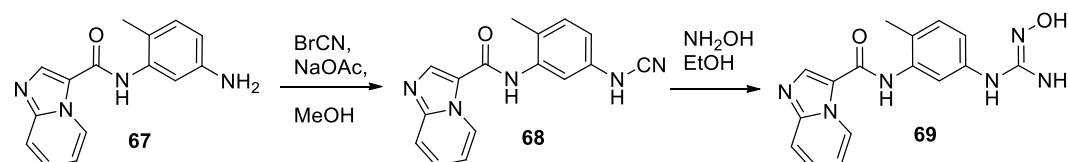
35 A una suspensión agitada de ácido 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**61**) (260 mg, 0,74 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo gota a gota (0,19 mL, 2,22 mmol). A continuación, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió a una disolución agitada de 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilina (**37**) (180 mg, 0,74 mmol) en piridina anhidra (5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos y el disolvente se eliminó para proporcionar un residuo. Al residuo anterior se añadió agua (20 mL) y se sonicó para dar un precipitado. A continuación, el precipitado se filtró, se secó al aire y se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**64**). MS m/z 596,3 (M+1)⁺.

40

Síntesis de *N*-(5-amino-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**67**)

5 Se añadió cloruro de oxalilo (10 mL) gota a gota a una disolución agitada de ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**1**) (3 g, 18,5 mmol) en diclorometano seco (100 mL) y unas gotas de DMF. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de evaporar a sequedad y se añadió diclorometano nuevo al cloruro de acilo resultante para crear una suspensión. En un matraz separado, se disolvió 3-amino-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**65**) (4,5 g, 20,3 mmol) y DIEA (10 mL) en diclorometano (100 mL), y se añadió la disolución de cloruro de acilo anterior lentamente. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl saturado a la disolución de reacción y se separaron las fases. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Tras la evaporación, el residuo se purificó en columna de gel de sílice utilizando hexano y EtOAc para dar 3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**66**) como un sólido ligeramente amarillo.

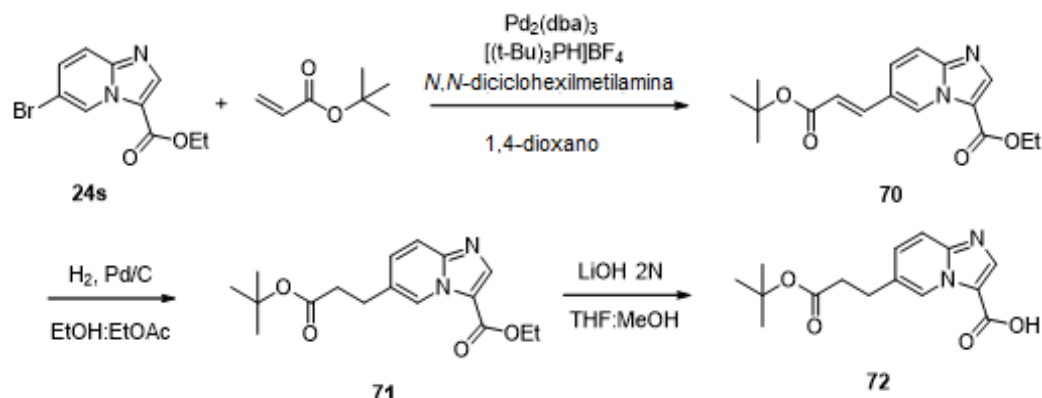
15 Se añadió TFA (50 mL) a una suspensión agitada de 3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**66**) en Me₂S (5 mL) y diclorometano (10 mL). Después de 2 horas, la disolución se evaporó y se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. Se aisló *N*-(5-amino-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**67**) y se utilizó sin purificación adicional. ¹H RMN (400Mhz, CDCl₃) δ 9,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 6,98 - 6,94 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H). MS *m/z* 267,1 (M+1)⁺.

20 Síntesis de (*E*)-*N*-(5-(2-hidroxiguanidino)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**69**)

25 A *N*-(5-amino-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**67**) (4,53 g, 15 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió KOAc (4,41 g, 45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se enfrió hasta 0 °C antes de añadir una disolución de BrCN (1,62 g, 15 mmol) en MeOH (30 mL) gota a gota. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y se añadió agua (150 mL) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (2 x 20 mL), después se secó al aire para dar *N*-(5-cianamido-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**68**) como un sólido blanco.

30 A una suspensión de 3,52 g de *N*-(5-cianamido-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**68**) (12,1 mmol) en 200 mL de EtOH se añadieron 0,75 mL de NH₂OH (al 50%p en agua, 12,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH (10 mL) y se secó al aire para dar *N*-(5-(2-hidroxiguanidino)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**69**) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,44 (s, 1 H), 9,46 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,52 - 7,43 (m, 2 H), 7,18 - 7,06 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H). MS *m/z* 325,1 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**72**)

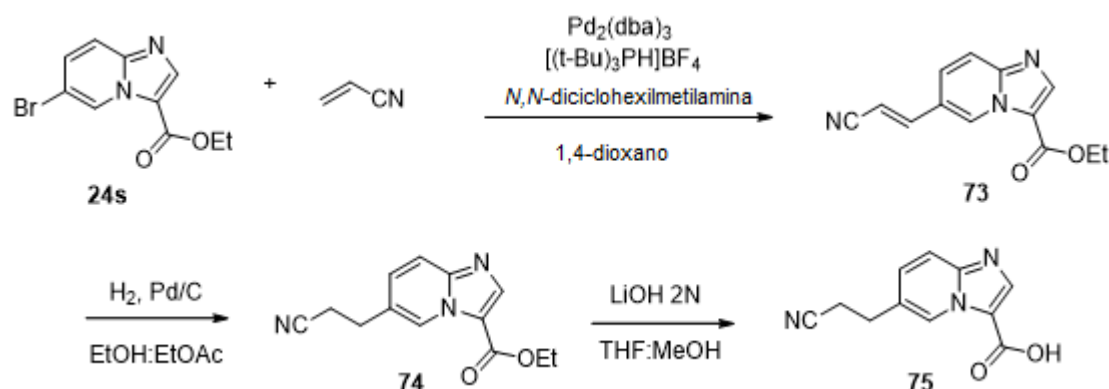


Una mezcla agitada de 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1,86 mmol), acrilato de *tert*-butilo (408 μ L, 2,79 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,056 mmol), [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ (27 mg, 0,093 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (738 μ L, 3,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 mL) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**70**). MS *m/z* 317,14 (M+1)⁺.

Una mezcla agitada de 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**70**) (460 mg, 1,80 mmol) y Pd/C (húmedo) al 10%p en etanol:acetato de etilo (1:1, 10 mL) se hidrogenó durante la noche. La reacción se filtró con Celite y el disolvente se concentró. Se utilizó el 6-(3-*tert*-butoxi-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**71**) crudo en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 319,16 (M+1)⁺.

Una mezcla agitada de 6-(3-*tert*-butoxi-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**71**) (400 mg, 1,26 mmol) y LiOH 2N (1 mL) en THF:MeOH (4:1, 4 mL) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3-5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**72**) crudo se secó y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,60 (t, *J* = 7,2, 2 H), 1,33 (s, 9 H). MS *m/z* 291,13 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**75**)



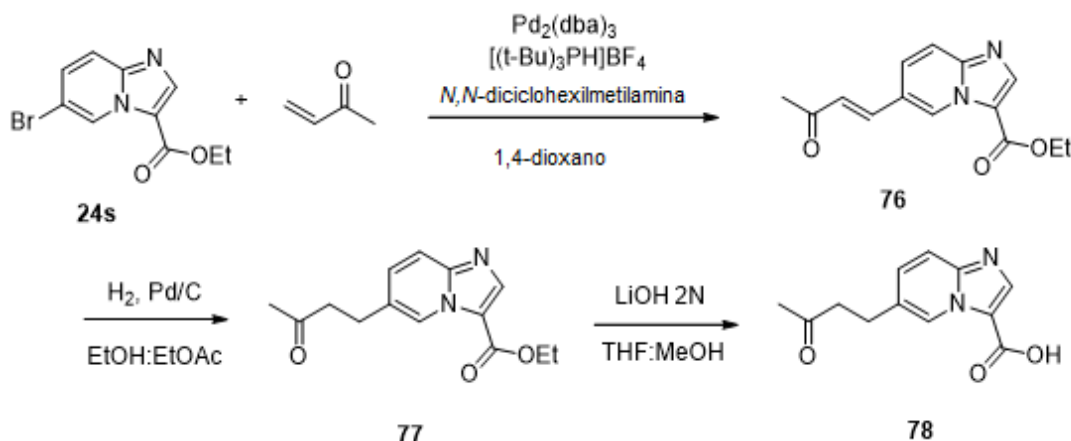
Una mezcla agitada de 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (250 mg, 0,929 mmol), acrilonitrilo (92 μ L, 1,39 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,0279 mmol), [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ (13 mg, 0,0465 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (217 μ L, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y el 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato (**73**) crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS *m/z* 242,09 (M+1)⁺.

Una mezcla agitada de 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**73**) (115 mg, 0,451 mmol) y Pd/C (húmedo) al 10%p en etanol:acetato de etilo (1:1, 5 mL) se hidrogenó durante la noche. La reacción se filtró con Celite y el disolvente se eliminó. Se utilizó el 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**74**) crudo en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 244,10 (M+1)⁺.

Una mezcla agitada de 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**74**) (100 mg, 0,411 mmol) y LiOH 2N (0,2 mL) en THF:MeOH (4:1, 3 mL) se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y el pH se ajustó entre 3-5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**75**) crudo se secó y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 416,07 (M+1)⁺.
Síntesis de ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**78**)

5



Una mezcla agitada de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (250 mg, 0,929 mmol), cetona metil vinílica (151 μ L, 1,86 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,0279 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (13 mg, 0,0465 mmol) y *N,N*-díciclohexilmetilamina (217 μ L, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y el 6-(3-oxobut-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato (**76**) crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 259,10 (M+1)⁺.

10

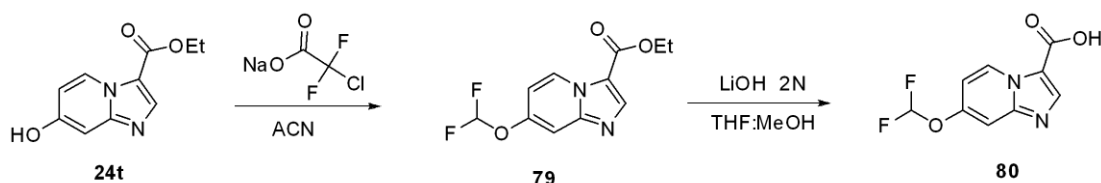
Una mezcla agitada de 6-(3-oxobut-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**76**) (200 mg, 0,774 mmol) y Pd/C (húmedo) al 10%p en etanol:acetato de etilo (1:1, 8 mL) se hidrogenó durante la noche. La reacción se filtró con Celite y el disolvente se concentró. Se utilizó el 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato (**77**) crudo en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 261,12 (M+1)⁺.

15

Una mezcla agitada de 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**77**) (190 mg, 0,730 mmol) y LiOH 2N (0,2 mL) en THF:MeOH (4:1, 3 mL) se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3-5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**78**) crudo se secó y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 233,08 (M+1)⁺.

20

25 Síntesis de ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**80**)



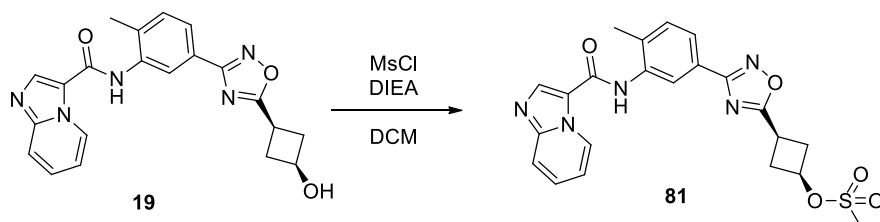
Una mezcla de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24t**) (500 mg, 2,43 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (444 mg, 2,91 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 mL) se calentó en el microondas a 125 °C durante 12 minutos. El disolvente se concentró y el producto crudo 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**79**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 257,07 (M+1)⁺.

30

Una mezcla agitada de 7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**79**) (150 mg, 0,585 mmol) y LiOH 2N (1 mL) en THF:MeOH (4:1, 5 mL) se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 4-5 con HCl 1N. El disolvente se redujo parcialmente y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**80**). MS m/z 229,03 (M+1)⁺.

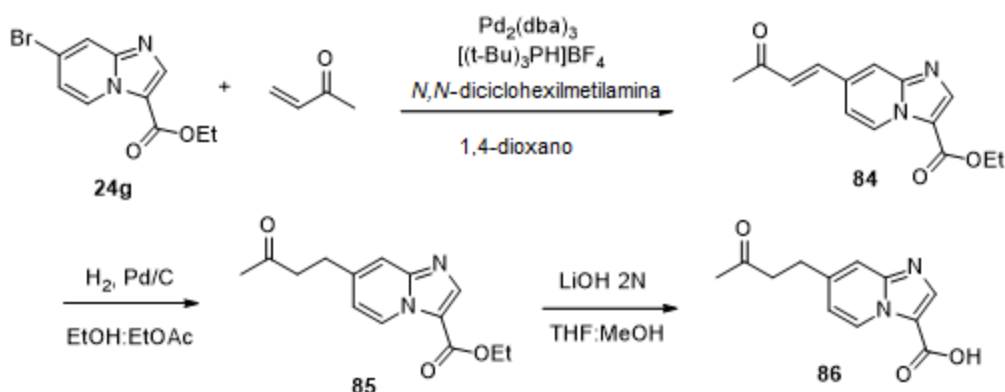
35

Síntesis de metanosulfonato de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutilo (**81**)



5 A una suspensión agitada de *N*-(5-(5-(3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (220 mg, 0,565 mmol) (**19**) en DCM anhidro (10 mL) a 0 °C se añadieron DIEA (197 uL, 1,13 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (542 uL, 0,678 mmol). La reacción se agitó hasta ambiente durante 30 minutos. El producto
10 crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para dar metanosulfonato de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutilo (**81**). MS *m/z* 468,13 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**86**)

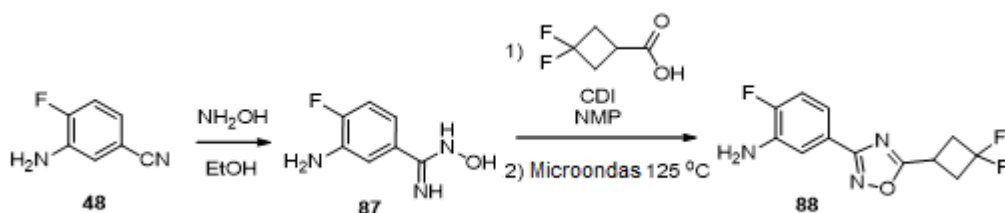


15 Una mezcla agitada de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24g**) (500 mg, 1,86 mmol), cetona metil
vinílica (301 uL, 3,72 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,056 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (27 mg, 0,093
20 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (433 uL, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 mL) se calentó a 95 °C durante la
noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y el 7-(3-oxobut-1-
25 enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**84**) crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS *m/z* 259,10
(M+1)⁺.

Una mezcla agitada de 7-(3-oxobut-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**84**) (92 mg, 0,356 mmol) y Pd/C
(húmedo) al 10%p en etanol:acetato de etilo (1:1, 8 mL) se hidrogenó durante la noche. La reacción se filtró con Celite
y el disolvente se concentró. Se utilizó el 7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**85**) crudo en el
siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 261,12 (M+1)⁺.

25 Una mezcla agitada de 7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**85**) (90 mg, 0,346 mmol) y LiOH 2N
(0,5 mL) en THF:MeOH (4:1, 3 mL) se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura
ambiente y el pH se ajustó entre 3-5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se concentró parcialmente y el producto
30 crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el ácido 7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-
3-carboxílico (**86**). MS *m/z* 233,08 (M+1)⁺.

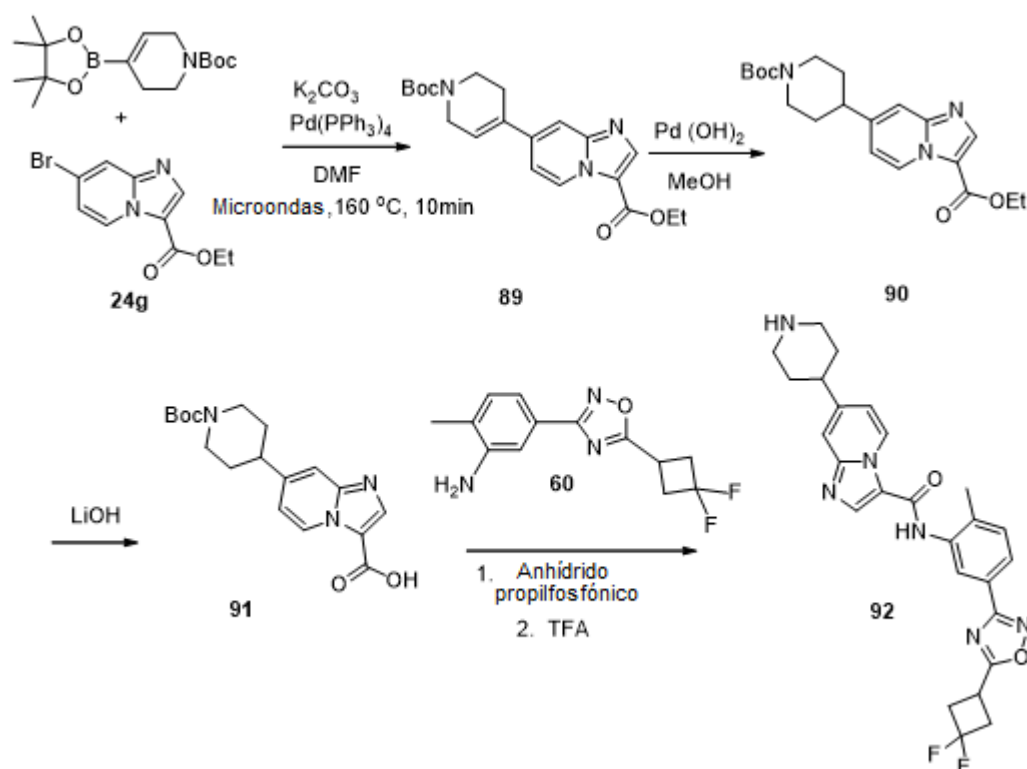
Síntesis de 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoroanilina (**88**)



35 Se añadió NH₂OH (al 50%p en agua, 3,5 mL, 60,0 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 3-amino-4-
fluorobenzonitrilo (**48**) (1,36 g, 10,0 mmol) en EtOH (25 mL). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante la
noche y después se eliminó el disolvente para obtener 3-amino-4-fluoro-*N*-hidroxibenzimidamida (**87**), MS *m/z* 170,1
(M+1)⁺.

5 A una disolución de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (0,90 g, 6,6 mmol) en NMP (5 mL) se añadió lentamente CDI (1,07 g, 6,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se
 10 añadió 3-amino-4-fluoro-*N*-hidroxibenzimidamida (**87**) (0,56 g, 3,3 mmol) y se agitó durante otros 30 minutos hasta que el LCMS indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se calentó a continuación a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas y se vertió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoroanilina (**88**). ¹H RMN (400Mhz, CDCl₃) δ 7,53 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 10,8, 8,4 Hz, 1H), 3,90 (a, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 4H). MS *m/z* 270,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**92**)



15 A una disolución de 7-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de 5-etilo (**24g**) (300 mg, 1,11 mmol) en DMF (9 mL) se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (414 mg, 1,34 mmol), K₂CO₃ (1,8M, 1,85 mL, 3,33 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0,11 mmol). Se creó el vacío en la reacción y se rellenoó con nitrógeno dos veces, después se calentó a 160 °C durante 10 minutos mediante microondas. Después de
 20 filtrar la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, la mezcla se diluyó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**89**) crudo (MS (*m/z*) 372,1 (M+1)⁺).

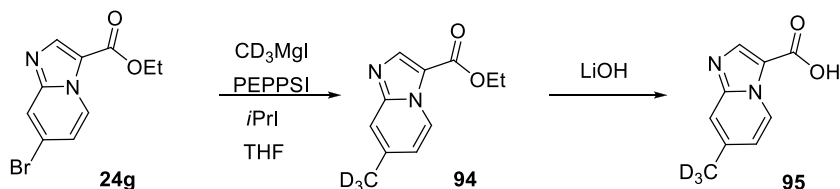
25 Se introdujo H₂ (globo) en una mezcla agitada de Pd(OH)₂/C (0,055 g) y 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**89**) (0,55 g, 1,48 mmol) en MeOH (5 mL). Después de 6 horas, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó para dar el producto crudo. El residuo se purificó en sílice utilizando EtOAc y hexanos para dar 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**90**). ¹H RMN (400Mhz, CD₂Cl₂) δ 9,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,64 (s, 1H),
 30 7,04 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,43 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS *m/z* 374,2 (M+1)⁺.

35 A una suspensión agitada de 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**90**) (84 mg, 0,23 mmol) en THF:MeOH:H₂O (3:2:1, 1 mL) se añadió LiOH 6N (0,13 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después se neutralizó con NH₄Cl y se concentró para proporcionar el ácido 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**91**) que se utilizó inmediatamente sin purificación. MS (*m/z*) 346,1 (M+1)⁺.

A una disolución agitada de ácido 7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**91**) (124

mg, 0,36 mmol) y 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilánilina (**60**) (96 mg, 0,36 mmol) en acetato de etilo (0,3 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico (al 50%p en acetato de etilo 1,07 mL). La reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ 1N. El producto permaneció en la capa acuosa y se concentró para proporcionar 4-(3-((5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se añadió ácido trifluoroacético al sólido y se agitó durante 25 minutos. El disolvente se concentró y se sometió a alto vacío para obtener *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**92**). MS (*m/z*) 493,1 (M+1)⁺.

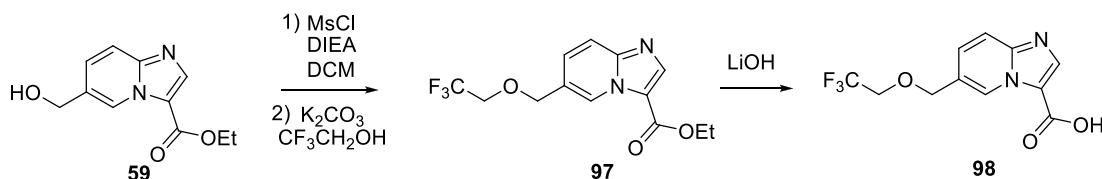
10 Síntesis de ácido 7-metil-*d*₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**95**)



A una disolución agitada de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24g**) (500 mg, 1,86 mmol), PEPPSI (63,2mg, 0,093 mmol) y 2-yodopropano (928 uL, 9,3 mmol) en THF anhidro (3 mL) a 0°C en una corriente de nitrógeno se añadió yoduro de metil-*d*₃-magnesio (5,6 mL, 5,57 mmol). La reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la reacción se desactivó con NH₄Cl. El producto crudo se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. El producto se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para obtener 7-metil-*d*₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**94**). ¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,85 (dd, *J* = 0,4, 7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS *m/z* 208,1 (M+1)⁺.

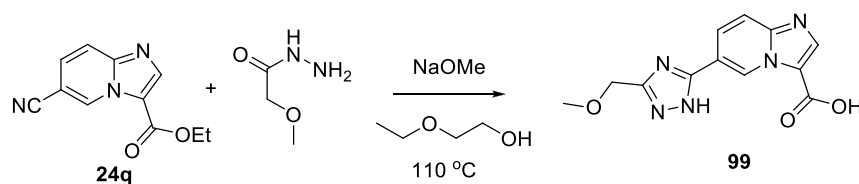
A una suspensión agitada de 7-metil-*d*₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**94**) (142 mg, 0,69 mmol) en THF: MeOH: H₂O (3:2:1, 3 mL) se añadió LiOH 6N (0,34 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se neutralizó con bisulfato de sodio monohidratado y se concentró para proporcionar el ácido 7-metil-*d*₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**95**), que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 180,1 (M+1)⁺.

30 Síntesis de ácido 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**98**)

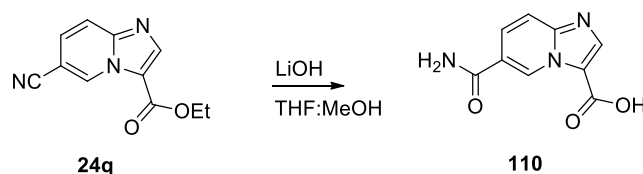


A una disolución de 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**59**) (460 mg, 2,2 mmol) y DIEA (0,78 mL, 4,4 mmol) en DCM (5 mL) se añadió MsCl (303 mg, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se sometió a tratamiento acuoso estándar para dar un residuo. El producto crudo se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) y se añadió K₂CO₃ (608 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**97**). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9,33 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS *m/z* 303,1 (M+1)⁺.

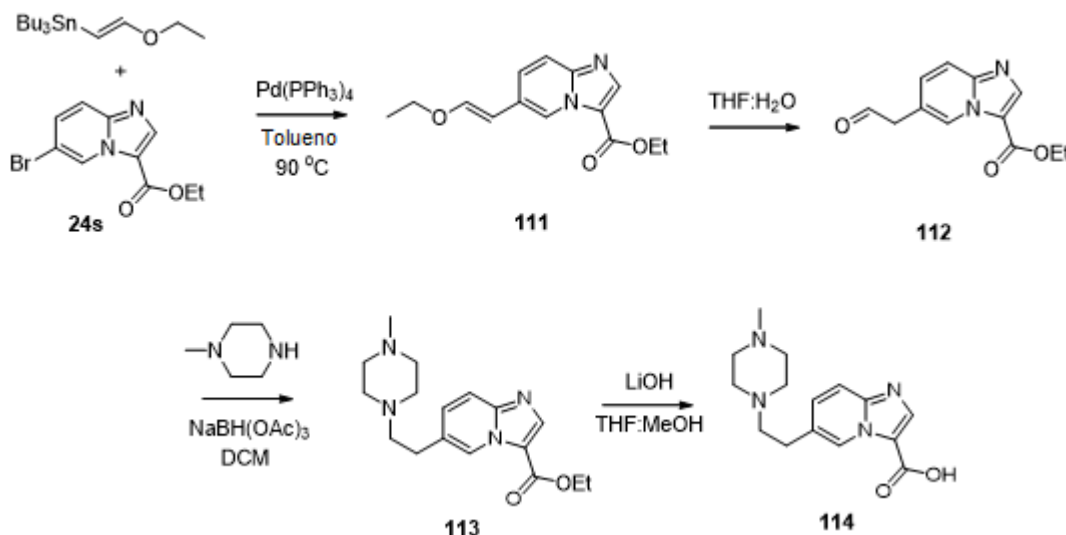
Una disolución de 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**97**) (280 mg, 0,92 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5 mL) se trató con LiOH 6N (0,92 mL, 5,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los disolventes se eliminaron y se añadió HCl 6N para ajustar el pH a 5-6. A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC para dar el ácido 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**98**). ¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,34 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H). MS *m/z* 275,1 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(3-(metoximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (99)

A una disolución de 6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**24q**) (265 mg, 1,23 mmol) y 2-metoxiacetohidrazida (193 mg, 1,85 mmol) en 2-etoxietanol (5 mL) se añadió NaOMe (0,5 M en MeOH, 3,7 mL). La mezcla se calentó a 110 °C en un vial sellado durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para dar el ácido 6-(3-(metoximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**99**). MS *m/z* 274,1 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (110)

A una disolución agitada de 6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**24q**) (500 mg, 2,32 mmol) en THF:MeOH (4:1, 5 mL) se añadió LiOH 2N (4 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, después se acidificó con ácido cítrico al 10%. El disolvente se concentró parcialmente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El producto se purificó a partir del sólido crudo para proporcionar el ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**110**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H). MS *m/z* 205,05 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (114)

A una mezcla agitada de 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (1 g, 3,72 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (215 mg, 0,19 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) en argón se añadió tributil[2-etoxietenil]estannano (1,7 g, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de microondas sellado durante la noche a 90 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar (*E*)-6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**111**). MS *m/z* 261,3 (M+1)⁺.

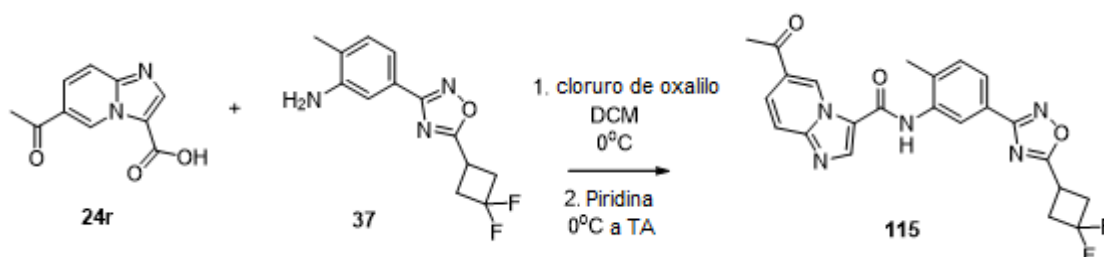
Una disolución agitada de 6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**111**) (240 mg, 1,15 mmol) en THF:H₂O (1:1, 4 mL) se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el 6-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**112**) crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 233,3 (M+1)⁺.

A una disolución agitada de 6-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**112**) crudo (214 mg, 0,92 mmol)

en DCM (5 mL) y 1-metilpiperazina (231 μ L, 2,30 mmol) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (586 mg, 2,77 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró. Se añadieron bicarbonato de sodio al 10% y acetato de etilo al crudo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**113**). MS m/z 304,4 (M+1)⁺.

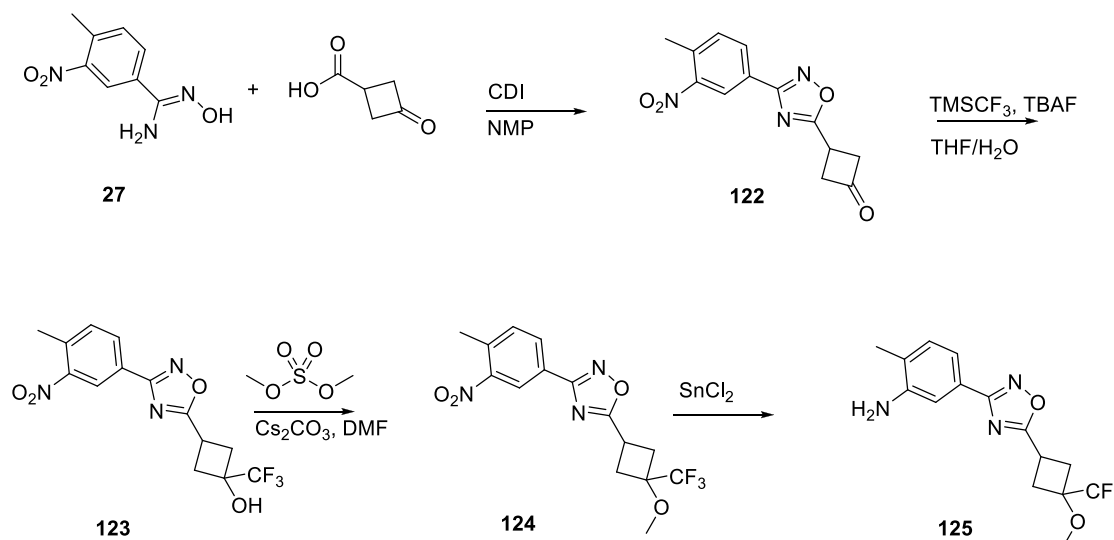
A una disolución agitada de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**113**) (215 mg, 0,68 mmol) en THF:MeOH (4:1, 4 mL) se añadió LiOH 2N (3 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante 45 minutos. El pH se ajustó entre 4-5 con HCl 1N y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el ácido 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**114**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,19 (m, 8H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). MS m/z 316,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 6-acetil-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**115**)



A una suspensión agitada de ácido 6-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24r**) (71 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadieron gota a gota cloruro de oxalilo (173 μ L, 1,98 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se trató con 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (85 mg, 0,29 mmol) en piridina anhidra (2 mL) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto crudo se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para dar 6-acetil-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**115**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,24 - 3,02 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 433,16 (M+1)⁺.

Síntesis de 5-(5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**125**)



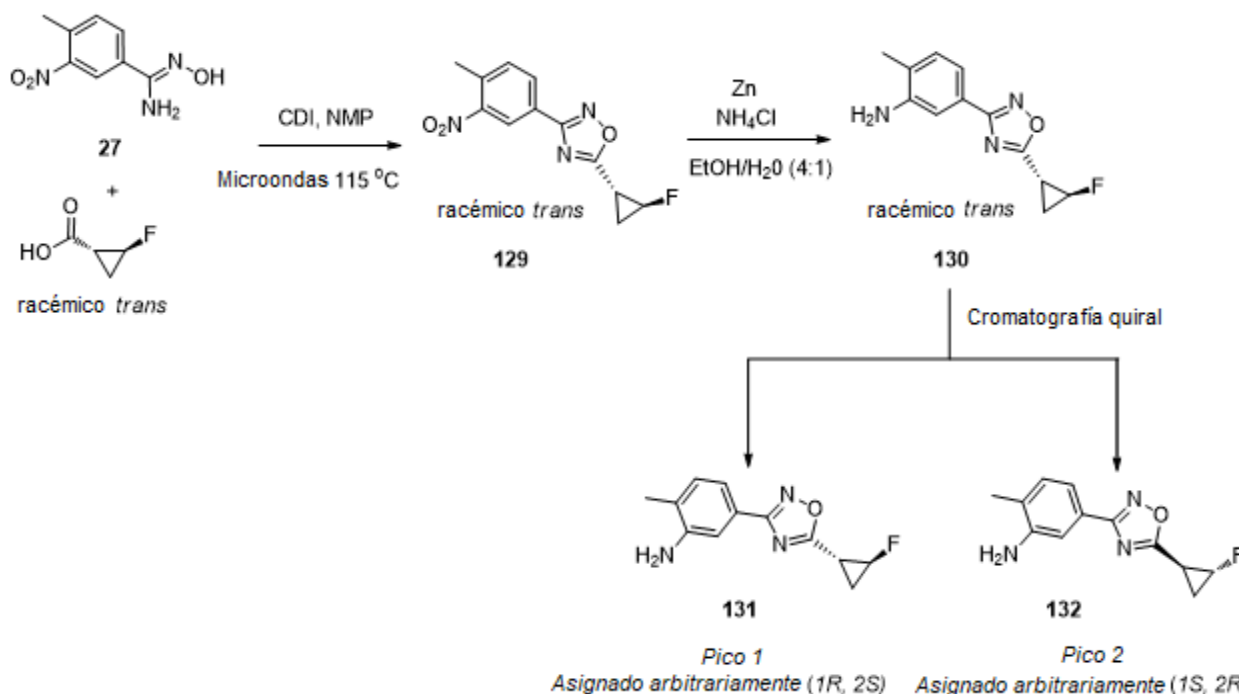
A una disolución agitada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (595 mg, 5,12 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (6 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (831 mg, 5,12 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió *N'*-hidroxi-4-metil-3-nitrobenzimidamida (**27**) (500 mg, 2,56 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Seguidamente, la reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua al producto crudo. La fase orgánica se lavó con 2x mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanona (**122**). MS m/z 274,07 (M+1)⁺.

A una disolución agitada de 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanona (**122**) (250 mg, 0,915 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0 °C se añadieron TMS-CF₃ (429 uL, 2,75 mmol) y TBAF en THF y un 5% de agua (50 uL). La reacción adquirió un color rojo claro y se oscureció más con agitación continua. La reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se añadieron lentamente TBAF en THF y un 5% de agua (0,4 mL), y la reacción se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. La reacción adquirió un color morado intenso. El disolvente se concentró y el producto crudo 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(trifluorometil)ciclobutanol (**123**) se purificó mediante cromatografía en sílice (tlc hexanos:acetato de etilo (3:2)). 344,08 (M+1)⁺.

A una suspensión agitada de 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(trifluorometil)ciclobutanol (**123**) (65 mg, 0,189 mmol) y carbonato de cesio (93 mg, 0,284 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se añadió sulfato de dimetilo (18 L, 0,189 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en un embudo de separación que contenía agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 2x mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. (**124**). MS *m/z* 358,09 (M+1)⁺.

Paso 4. Una mezcla agitada de 5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**124**) (40 mg, 0,112 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (101 mg, 0,448 mmol) en etanol (2 mL) se calentó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 8-10 con bicarbonato de sodio saturado. La suspensión se filtró y se lavó con etanol acuoso. El disolvente se redujo parcialmente y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 1x agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 5-(5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**125**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,24 - 3,02 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS *m/z* 433,16 (M+1)⁺.

Síntesis de 5-(5-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina y 5-(5-((1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**131** y **132**)



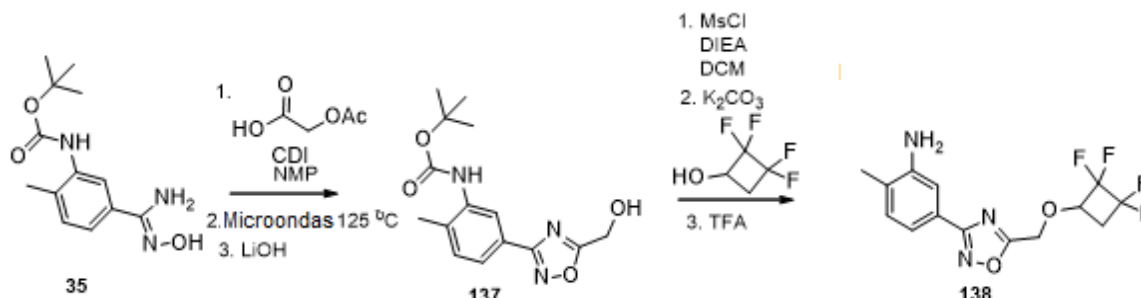
A una disolución agitada de ácido *trans*-2-fluorociclopropanocarboxílico (0,38 g, 3,68 mmol) en NMP anhidro (12 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (0,59 g, 3,68 mmol). La reacción se agitó durante 3 minutos. Se añadió *N'*-hidroxi-4-metil-3-nitrobenzimidamida (**27**) (0,72 g, 3,68 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos, después se calentó en el microondas a 120 °C durante 15 minutos. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó en gel de sílice utilizando acetato de etilo y hexano para obtener 5-(2-fluorociclopropil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**129**). MS *m/z* 264,1 (M+1)⁺.

A una suspensión de 5-(2-fluorociclopropil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**129**) (162 mg, 0,62 mmol) en EtOH:H₂O (4:1) (3,3 mL) se añadieron cinc en polvo (161 mg, 2,46 mmol) y cloruro de amonio (132 mg, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 horas, después se filtró en caliente con Celite y se lavó con

acetato de etilo. El disolvente se concentró para dar 5-(5-(2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**130**).

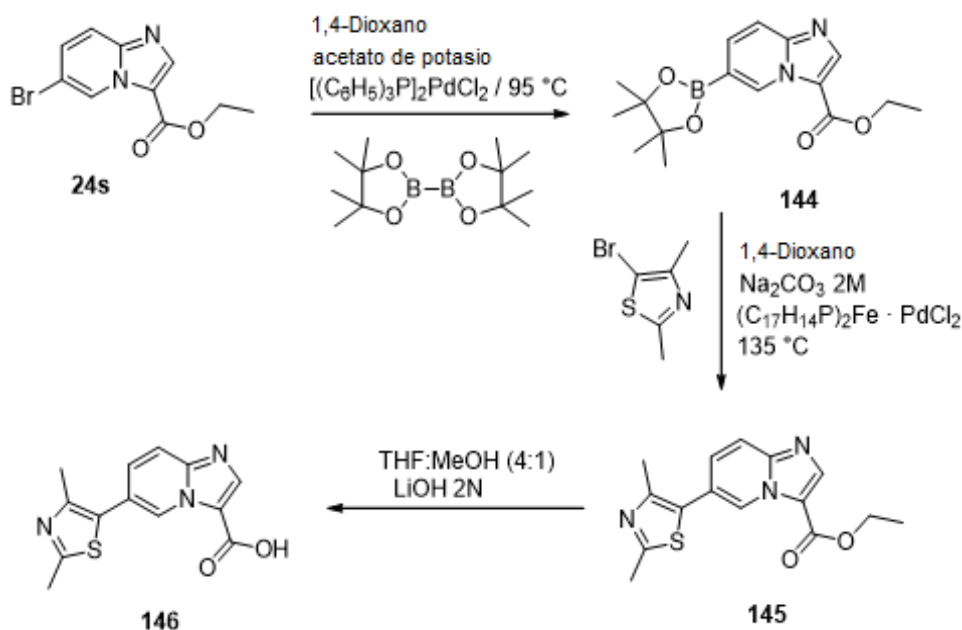
La separación de enantiómeros se realizó utilizando una columna Lux-Cellulose-2 de 21,2 x 250 mm con una velocidad de flujo de 80g/min, utilizando CO₂/Metanol (85: 15) a 30 °C. Los métodos analíticos utilizando la misma columna y mezcla de disolventes mostraron el pico 1 que se eluía a 2,80 min y el pico 2 a 3,28 min. El pico 1 se asignó arbitrariamente que era el isómero 5-(5-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**131**) y el pico 2 se asignó que era el isómero 5-(5-((1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**132**). MS *m/z* 234,1 (M+1)⁺.

10 Síntesis de 2-metil-5-(5-((2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (**138**)



Se añadió CDI (1,76 g, 10,78 mmol) en porciones a una disolución agitada de ácido 2-acetoxicético (1,27 g, 10,78 mmol) en NMP (5 mL). Después de 10 minutos, se añadió (*Z*)-5-(*N'*-hidroxicarbamimidil)-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**35**) (1,43 g, 5,39 mmol) en una porción y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se calentó mediante microondas a 125 °C durante 15 minutos. La disolución se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo que se disolvió en THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5 mL) y después se añadió LiOH 6N (5,4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió NaHCO₃ 2M acuoso (30 mL) y la disolución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo que se purificó en gel de sílice para proporcionar 5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**137**). MS *m/z* 306,0 (M+1)⁺.

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (**137**) (0,35 g, 1,15 mmol) en diclorometano (5 mL) y después se añadieron DIEA (0,6 mL, 3,45 mmol) y MsCl (197 mg, 1,72 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se disolvió en 2,2,3,3-tetrafluorociclobutanol (2 mL) y después se añadió K₂CO₃ (476 mg, 3,45 mmol). La mezcla reacción se calentó a 90 °C durante 2-3 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. A este residuo se añadió TFA (1 mL) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió Na₂CO₃ acuoso (2M, 20 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 2-metil-5-(5-((2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (**138**). ¹H RMN (400Mhz, CDCl₃) δ 9,36 (s a, 2H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 14,4, 68,4 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 4H). MS *m/z* 332,0 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**146**)

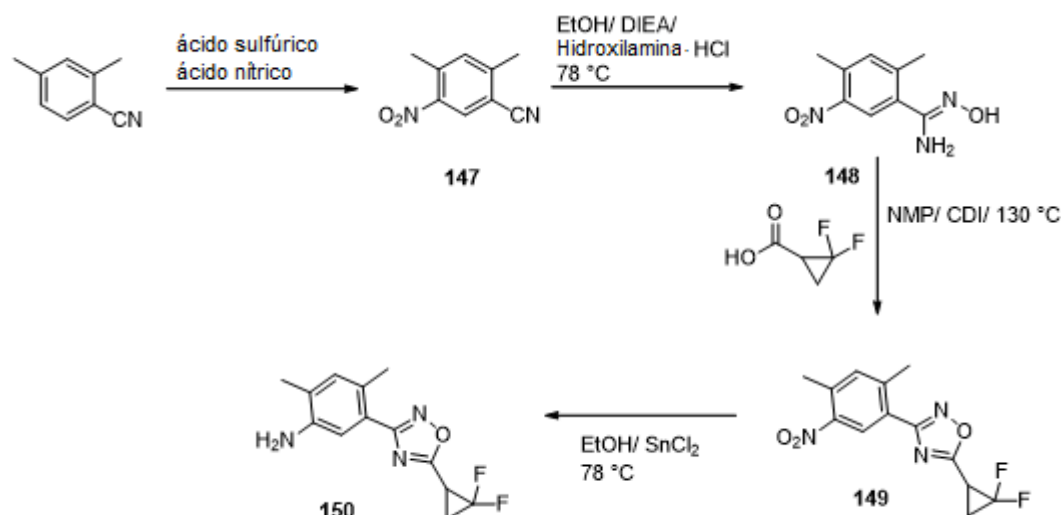
5 Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1,86 mmol), bis(pinacolato)diboro (472 mg, 1,86 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,093 mmol) y acetato de potasio (456 mg, 4,65 mmol) en dioxano anhidro (8 mL) se calentó a 95 °C durante 4 horas. La reacción se volvió negra. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se concentró. El aceite se extrajo a EtOAc. La fase orgánica se lavó con mezcla de agua/salmuera, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 317 (M+1)⁺.

10 Una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (171 mg, 0,89 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**144**) (250 mg, 1,07 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (39 mg, 0,05 mmol) y una disolución de carbonato de sodio 2M (300 μL) en dioxano anhidro (4 mL) se calentó en el microondas a 135 °C durante 25 minutos. La reacción se filtró a través de Celite. Se añadieron agua y acetato de etilo al producto crudo. La fase orgánica se lavó con mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 302,09 (M+1)⁺.

15 Una mezcla de 6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**145**) (190 mg, 0,630 mmol) y LiOH 2N (1 mL) en THF:MeOH (4:1, 4 mL) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 4-5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para dar el ácido 6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**146**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS m/z 274,06 (M+1)⁺.

25

Síntesis de 5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,4-dimetilanilina (150)



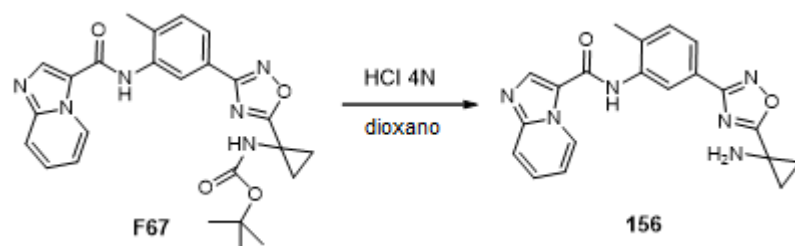
5 A una disolución agitada de 2,4-dimetilbenzonitrilo (1 g, 7,62 mmol) en ácido sulfúrico (12 mL) a -10 °C se añadió ácido nítrico (325 μ L, 7,62 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 10 minutos. La reacción se agitó entre -10 y 0 °C durante 10-15 minutos. La reacción se monitorizó por tlc para determinar su final. La reacción se vertió en un matraz que contenía hielo. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. MS m/z 177,06 (M+1)⁺.

10 Una mezcla agitada de 2,4-dimetil-5-nitrobenzonitrilo (**147**) (3,5 g, 19,58 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2 g, 29,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,8 mL, 39,17 mmol) en etanol (40 mL) se calentó a 78 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 210,08 (M+1)⁺.

15 A una disolución agitada de ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (100 mg, 0,819 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhídrida (2 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (133 mg, 0,819 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. A continuación, la reacción se añadió a un matraz que contenía *N'*-hidroxi-2,4-dimetil-5-nitrobenzimidamida (**148**) (171 mg, 0,819 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. Seguidamente, la reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 12 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la reacción. La fase orgánica se lavó con mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 296,08 (M+1)⁺.

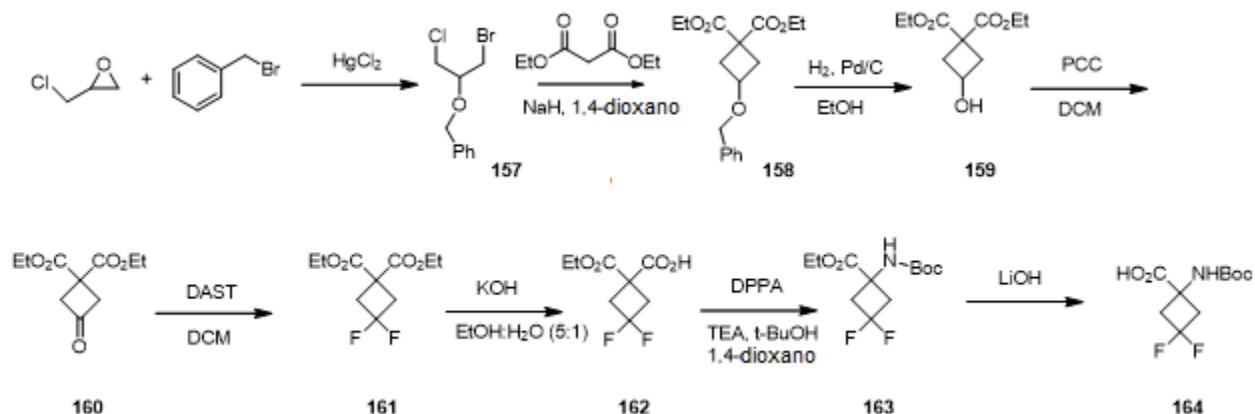
25 Una mezcla agitada de 5-(2,2-difluorociclopropil)-3-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**149**) (190 mg, 0,644 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (581 mg, 2,57 mmol) en etanol (10 mL) se calentó a 78 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó a básico con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido resultante se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol en exceso. El disolvente se redujo parcialmente y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS m/z 266,10 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(1-aminociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (156)



35 A un vial se añadió (1-(3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (**F67**) (275 mg, 0,6 mmol) y HCl 4N en 1,4-dioxano (3 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se concentró y se sometió a alto vacío. Se añadió agua/acetónitrilo al sólido y el pH se ajustó a neutro con una disolución acuosa de carbonato de amonio y se liofilizó para proporcionar *N*-(5-(5-(1-aminociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2 metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**156**). MS m/z 375,1 (M+1)⁺.

40

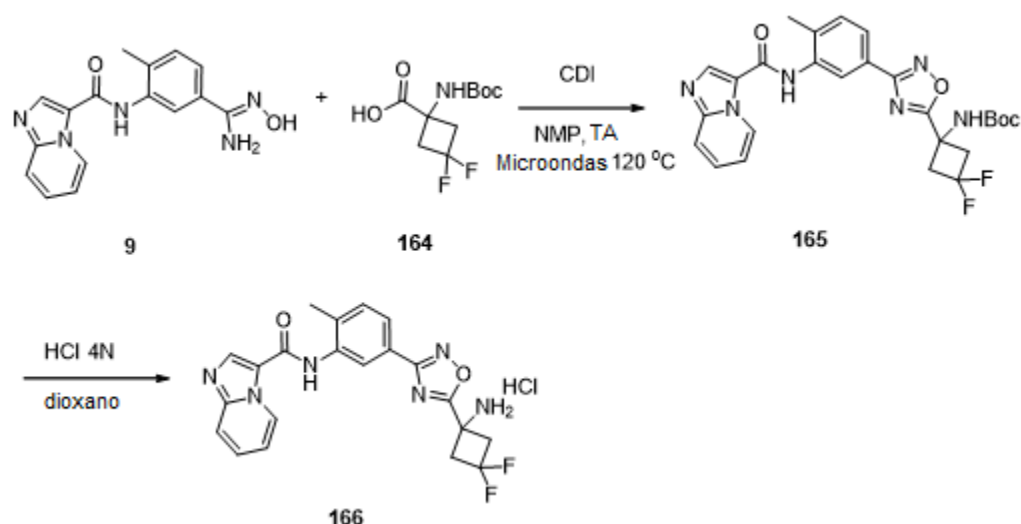
Síntesis de ácido 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico (**164**)

- 5 A una mezcla agitada de bromuro de bencilo (10g, 59 mmol) y (88 mg) de cloruro de mercurio se añadió epichlorohidrina (5,4g, 59 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 100 °C. Se confirmó la formación de producto por TLC. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20%/hexanos para dar (((1-bromo-3-cloropropan-2-il)oxi)metil)benceno (**157**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 7,4 - 7,36 (m, 5H), 4,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4, 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,63 (c, $J = 2,4$ Hz, 2H). MS m/z 263,10 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 10 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (920 mg, 23 mmol, al 60% en aceite mineral) en dioxano seco (33 mL), se añadió malonato de dietilo (3,5 mL, 23 mmol) gota a gota en 20 min. Una vez finalizada la adición, se añadió (((1-bromo-3-cloropropan-2-il)oxi)metil)benceno (**157**) (6,1g, 23 mmol) en 20 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (920 mg, 23 mmol) en dioxano (2 mL) a la mezcla y se calentó a reflujo durante otras 48 horas. El disolvente se eliminó parcialmente a presión reducida y la mezcla se trató con agua (50mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexanos/acetato de etilo como eluyente (25%) para obtener 3-(benciloxi)ciclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**158**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 5H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 6H). MS m/z 307,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 15 A una disolución de 3-(benciloxi)ciclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**158**) (1,43g, 4,7 mmol) en EtOH (18 mL) se añadió paladio al 10% en carbono (143 mg) y la mezcla se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración utilizando Celite, se lavó con acetato de etilo y EtOH, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexanos/acetato de etilo como eluyente para obtener 3-hidroxociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**159**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 4,4 - 4,32 (m, 1H), 4,21 (cd, $J = 7,2$, 2,0 Hz, 4H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,27(t, $J = 7,2$ Hz, 6H). MS m/z 217,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 20 A una disolución de 3-hidroxociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**159**) (649 mg, 3 mmol) en DCM (7 mL) se añadió PCC (1,37g, 6,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna con hexanos/acetato de etilo como eluyente para obtener 3-oxociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**160**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,63 (s, 4H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). MS m/z 215,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 25 A una disolución enfriada de 3-oxociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**160**) (4,8g, 22 mmol) en DCM seco (53 mL) se añadió gota a gota una disolución de DAST (6,6 mL, 50,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo tres veces con DCM. La disolución se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 25%/hexanos como eluyente para obtener 3,3-difluorociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**161**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 4,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,04 (t, $J = 12,0$ Hz, 4H), 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS m/z 237,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 30 Se disolvió 3,3-difluorociclobutan-1,1-dicarboxilato de dietilo (**161**) (2,8g, 12 mmol) en disolución de hidróxido de potasio etanólica enfriada con hielo (0,5 M, 11 mL) y agua (2,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 0,5 eq adicional a la disolución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se eliminó la mayor parte del EtOH a presión reducida. La mezcla se acidificó con HCl 2M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener el ácido 1-(etoxicarbonil)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico (**162**). ^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 4H), 1,34 - 1,27 (m, 3H). MS m/z 209,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 35 A una disolución de ácido 1-(etoxicarbonil)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico (**162**) (1g, 4,8 mmol) en dioxano seco (18 mL) se añadieron *tert*-butanol (0,4 mL, 4,3 mmol), DPPA (1,03 mL, 4,8 mmol) y TEA (0,7mL, 4,9 mmol), y la mezcla

se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 5% e hidrogenocarbonato de sodio saturado. La disolución se secó y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo para obtener 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de etilo (**163**). $^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 4,12 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 4H). MS m/z 280,1 (M+1) $^+$.

A una disolución agitada de 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluorociclobutanocarboxilato de etilo (**163**) (282 mg, 1,01 mmol) en THF:MeOH:H₂O (3:2:1, 2 mL) se añadió LiOH 3N (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente. El pH se ajustó a entre 4-5 con bisulfato de sodio monohidratado y se concentró. El producto crudo (**164**) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 252,1 (M+1) $^+$.

Síntesis de *N*-(5-(5-(1-amino-3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**166**)

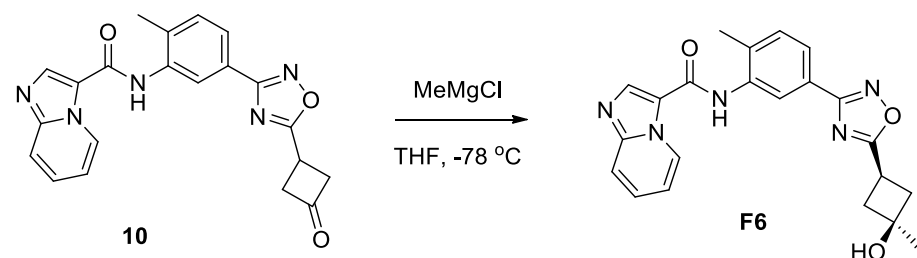


A una disolución agitada de ácido 1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3-difluorociclobutanocarboxílico (**164**) (45 mg, 0,18 mmol) en NMP anhidro (1,3 mL) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (29 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante 3 minutos. Se añadió *N*-(5-(*N*'-hidroxycarbamimidol)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (69 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 120 °C durante 15 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua al producto crudo. La fase orgánica se lavó con 2x mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 60%/hexanos para proporcionar (3,3-difluoro-1-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (**165**). MS m/z 525,2 (M+1) $^+$.

A un matraz se añadió (3,3-difluoro-1-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (**165**) (169 mg, 0,3 mmol) y HCl 4N en 1,4-dioxano (1 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se concentró y se sometió a alto vacío para proporcionar clorhidrato de *N*-(5-(5-(1-amino-3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**166**). MS m/z 425,2 (M+1) $^+$.

Síntesis de compuestos finales

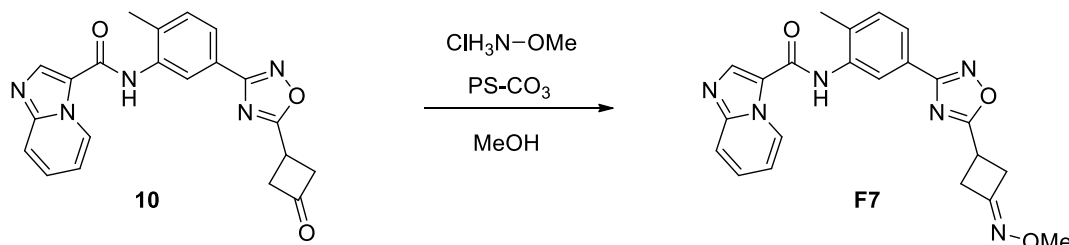
Síntesis de *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F6**)



La cetona *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**10**) (0,3 g, 0,77 mmol) en THF (5 mL) se añadió a una disolución agitada de MeMgCl (1,3 mL, 3,9 mmol, 3 M en THF) en THF (20 mL) a -78 °C. Tras la adición, la disolución resultante se calentó hasta 0 °C y se desactivó con NH₄Cl saturado.

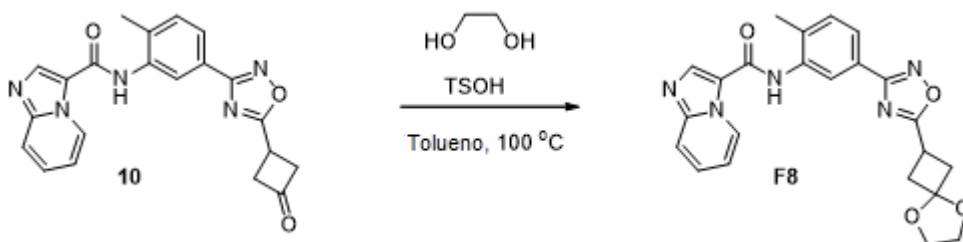
La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Tras evaporar, el residuo se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para obtener *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F6**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 9,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). MS *m/z* 404,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3-(metoxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F7**)



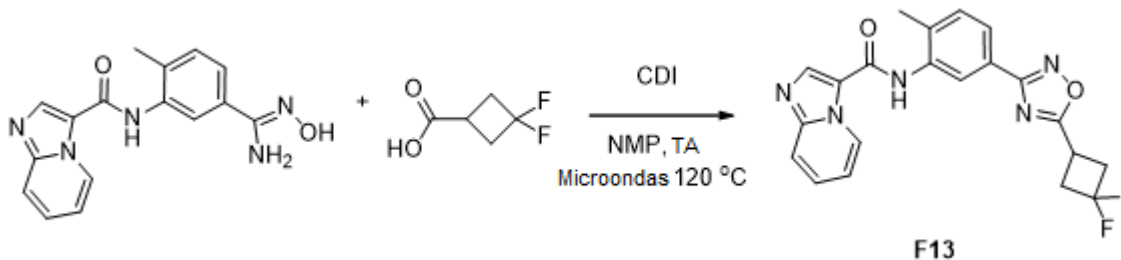
Se añadió NH₃OMeCl (60 mg, 0,67 mmol) en una porción a una suspensión agitada de *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**) (0,13 g, 0,33 mmol) y carbonato con soporte polimérico (0,5 g) en MeOH (10 mL). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en isopropanol y se indujo la precipitación de *N*-(5-(5-(3-(metoxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F7**) mediante la adición de Et₂O. ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 9,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,30 (m, 4H), 2,86 (s, 3H). MS *m/z* 417,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F8**)



Se combinaron etilenglicol (10 mg), TsOH (5 mg) y *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**) (50 mg) en tolueno (3 mL), y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar *N*-(5-(5-(5,8-dioxaspiro[3.4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F8**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 9,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 4H), 3,32 - 3,31 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). MS *m/z* 432,1 (M+1)⁺.

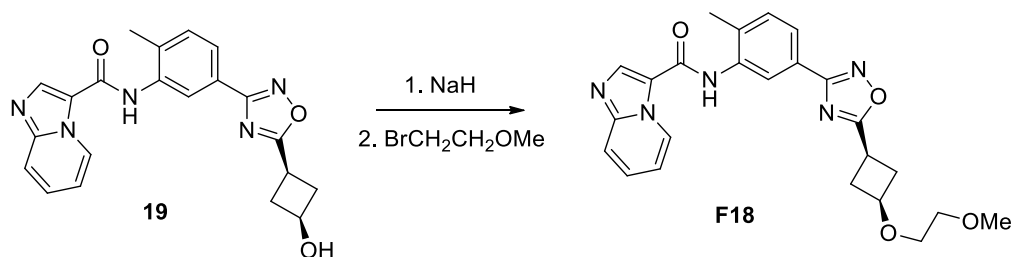
Síntesis de *N*-(5-(5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F13**)



A una disolución agitada de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (264 mg, 1,94 mmol) en NMP anhidra (6 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (315 mg, 1,94 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió 5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**) (500 mg, 1,62 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos, después se calentó en el microondas a 120 °C durante 12 minutos. El producto crudo se purificó utilizando cromatografía en sílice para dar *N*-(5-(5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F13**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d,

$J = 1,6$ Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 410,3 (M+1)⁺.

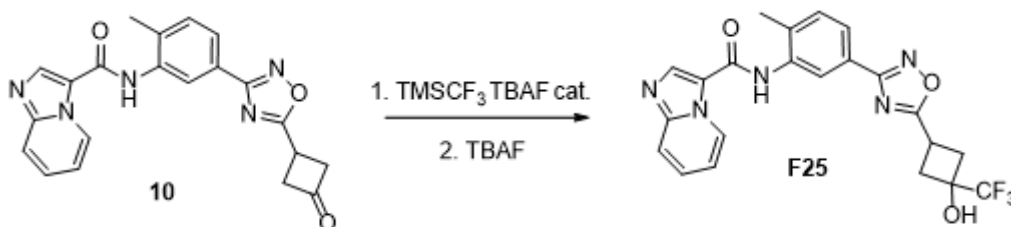
Síntesis de *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-(2-metoxietoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (F18)



Se añadió NaH (26 mg, 0,64 mmol) en una porción a una disolución agitada del alcohol (**19**) anterior (0,1 g, 0,25 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,27 mmol) gota a gota y la disolución resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con MeOH y se purificó con HPLC en fase inversa para dar *N*-(5-(5-((1*S*,3*S*)-3-(2-metoxietoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F18**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 9,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). MS m/z 448,1 (M+1)⁺.

10
15

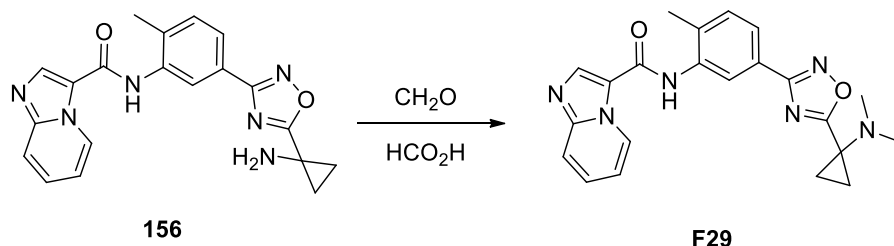
Síntesis de *N*-(5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (F25)



A una disolución agitada de *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**10**) (150 mg, 0,387 mmol) en THF anhidro (2,5 mL) a 0 °C se añadieron trifluorometiltrimetilsilano (121 μ L, 0,774 mmol) y TBAF (100 μ L en THF y 5% de agua). La reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió TBAF (0,5 mL en THF y 5% de agua) y la reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se concentró y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener *N*-(5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F25**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 458,41 (M+1)⁺.

25
30

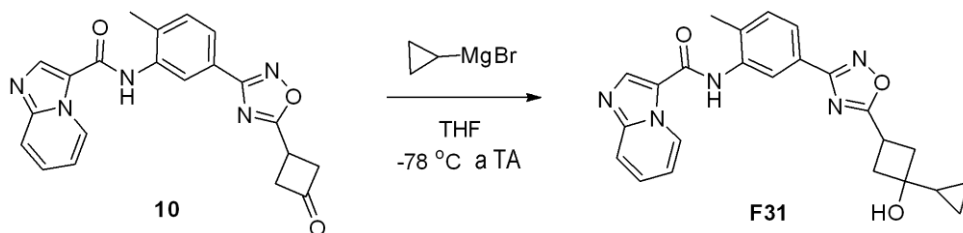
Síntesis de *N*-(5-(5-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (F29)



A una disolución agitada de *N*-(5-(5-(1-aminociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**156**) (0,02 mmol) y CH₂O (solución acuosa al 30 %p, 0,2 mL) se añadió HCO₂H (solución acuosa al 40%p, 0,2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-(2-metil-5-(5-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F29**). MS m/z 403,2 (M+1)⁺.

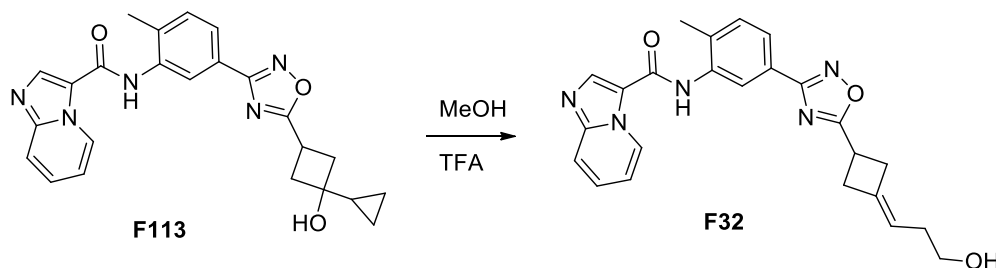
40

Síntesis de *N*-(5-(5-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F31**)



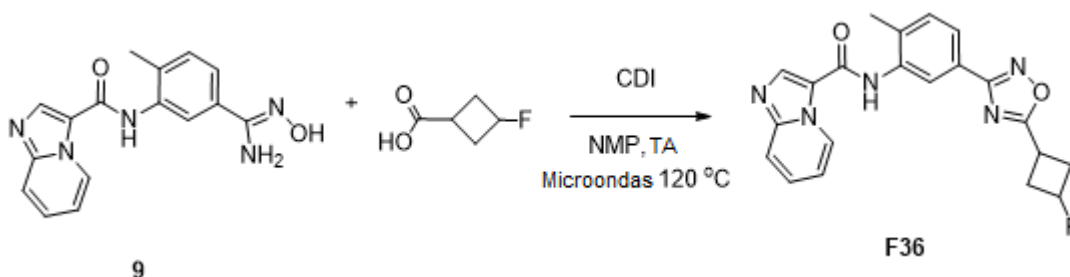
5 A una disolución agitada de *N*-(2-metil-5-(5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**10**) (250 mg, 0,645 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C en argón se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (2,6 mL, 1,3 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se desactivó con HCl 1N a 0 °C. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía
10 en sílice para dar *N*-(5-(5-(3-(3-hidroxipropilideno)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F31**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,37 - 4,35 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 0,34 - 0,26 (m, 2H), 0,22 - 0,11 (m, 1H). MS *m/z* 430,47 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3-(3-hidroxipropilideno)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F32**)



20 Una disolución agitada de *N*-(5-(5-(3-(3-hidroxipropilideno)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F113**) (130 mg, 0,303 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se concentró y se secó a alto vacío. Al producto crudo se añadieron MeOH (1 mL) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio
25 anhidro. El disolvente se concentró para obtener el producto deseado *N*-(5-(5-(3-(3-hidroxipropilideno)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F32**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,48-9,45 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 2H). MS *m/z* 430,47 (M+1)⁺.

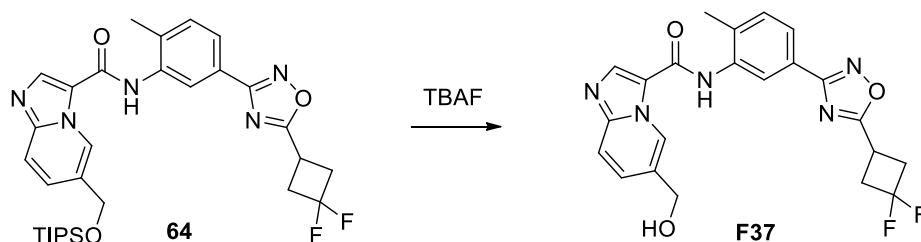
Síntesis de *N*-(5-(5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F36**)



35 A una disolución agitada de ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico (76 mg, 0,647 mmol) en NMP anhidra (1,5 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (105 mg, 0,647 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió 5-(*N*-hidroxicarbamimidooil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (100 mg, 0,323 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos, después se calentó en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F36**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,48 - 5,28 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z*
40

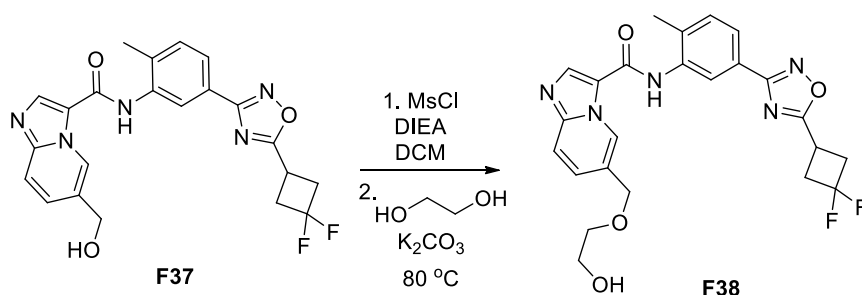
392,14 (M+1)⁺.Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F37**)

5



A una disolución de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**64**) (230 mg, 0,39 mmol) en THF (5 mL), se añadió TBAF (1M en THF, 0,43 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se eliminó el THF y el residuo se añadió a una mezcla de agua (10 mL), MeOH (5 mL) y EtOAc (5 mL). Los disolventes orgánicos se eliminaron lentamente para dar un precipitado que se filtró y se secó para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F37**). ¹H RMN (400Mhz, CDCl₃) δ 9,39 (m, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,7, 9,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,82 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H). MS *m/z* 440,1 (M+1)⁺.

15

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F38**)

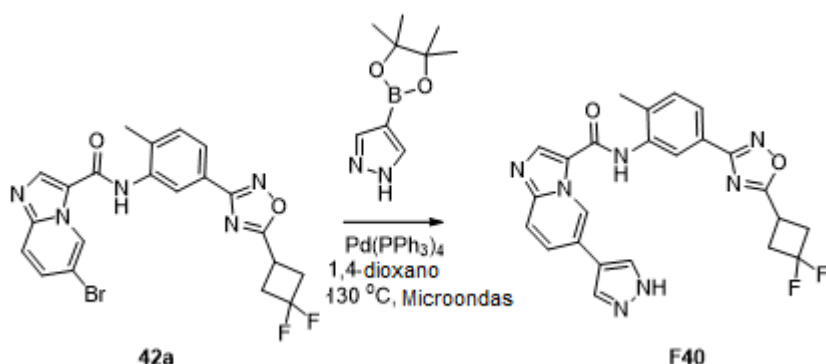
20

25

30

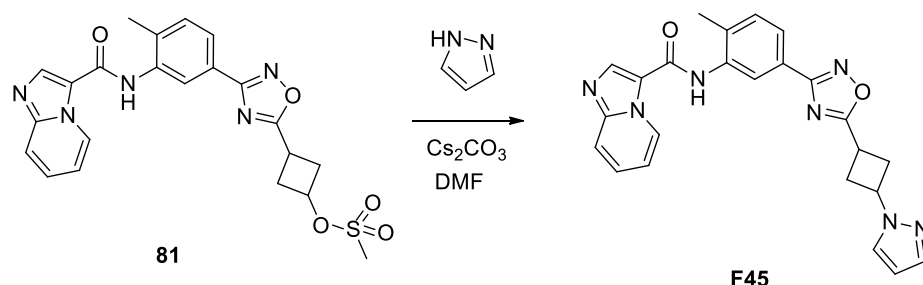
Se disolvió *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F37**) (0,125 mg, 0,285 mmol) en DCM (1 mL) y DIEA (0,854 mmol). Se añadió MsCl (0,57 mmol) gota a gota. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente. Se añadieron MeOH (5 mL) y agua (10 mL) al residuo. Tras sonicar, se eliminó la mayor parte del MeOH de la mezcla. El producto sólido se filtró y se secó al vacío para dar el mesilato crudo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS *m/z* 518,0 (M+1)⁺. Una mezcla de metanosulfonato de (3-((5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)metilo (10,4 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (8,3 mg, 0,06 mmol) en etan-1,2-diol (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F38**). ¹H RMN (400Mhz, CDCl₃) δ 9,56 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,7, 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (s, 1H). MS *m/z* 484,2 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F40**)



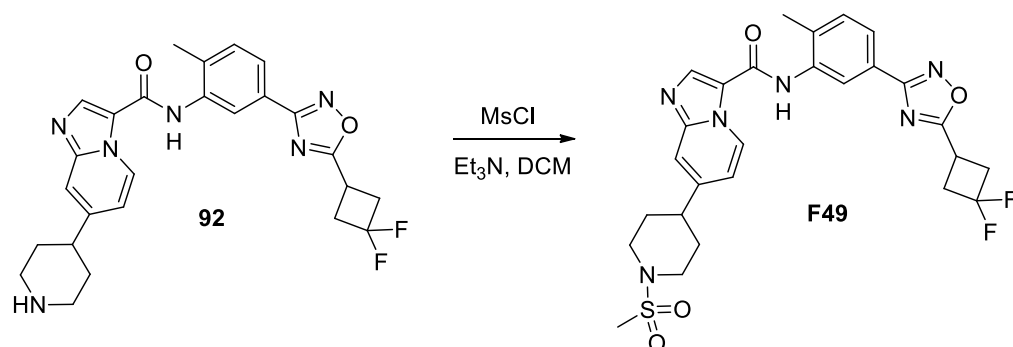
5 Se añadieron 6-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42a**) (98,0 mg, 0,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (60,0 mg, 0,3 mmol), K_3PO_4 (42,0 mg, 0,2 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (46,2 mg, 0,04 mmol) a un matraz equipado con un imán agitador. Se creó el vacío en el matraz y se rellenó con nitrógeno varias veces. 1,4-Dioxano (1 mL) y la reacción se calentó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F40**). MS m/z 476,1 ($M+1$)⁺.

Síntesis *N*-(5-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F45**)



15 Una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutilo (**81**) (25 mg, 0,0535 mmol), 1*H*-pirazol (7 mg, 0,0802 mmol) y carbonato de cesio (26 mg, 0,107 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se calentó a 60 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F45**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,54 - 9,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 3H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,28 - 6,25 (m, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,10 - 2,85 (m, 4), 2,37 (s, 3H). MS m/z 440,18 ($M+1$)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F49**)

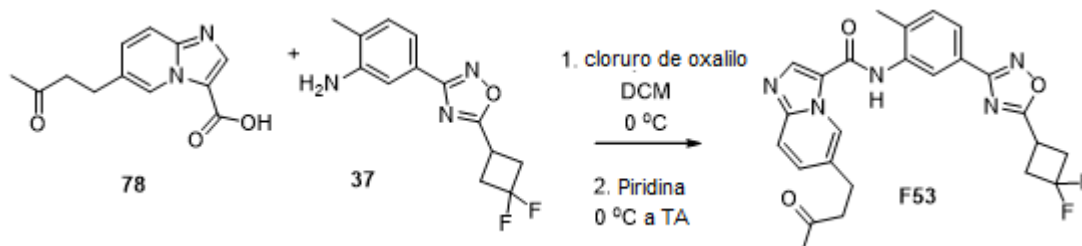


30 Una disolución de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**92**) (15,6 mg, 0,032 mmol) y Et_3N (0,013 mL, 0,095 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,0074 mL, 0,095 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-

metilfenil)-7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F49**). MS (m/z) 571,1 ($M+1$)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F53**)

5



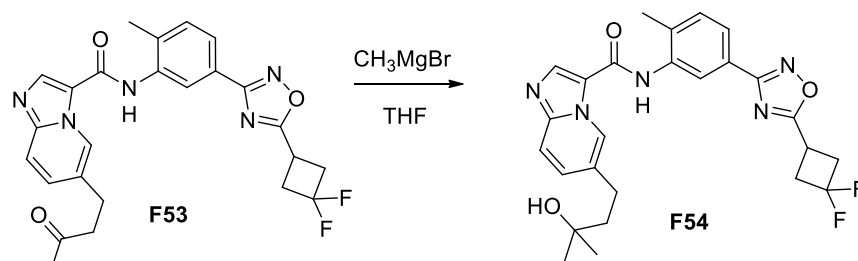
A una suspensión agitada de ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**78**) (150 mg, 0,646 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (60 μ L, 0,710 mmol). A continuación, se añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla agitada del cloruro de acilo y 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (86 mg, 0,323 mmol) en piridina anhidra (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F53**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,24 - 3,05 (m, 4H), 2,89 - 2,86 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS m/z 480,18 ($M+1$)⁺.

10

15

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F54**)

20



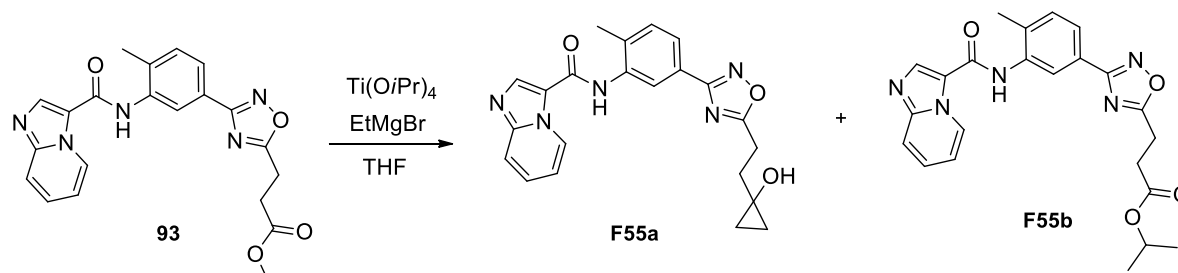
A una disolución agitada de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F53**) (40 mg, 0,083 mmol) en THF anhidro (2 mL) a -78 °C en una corriente de argón se añadió bromuro de metilmagnesio (83 μ L, 0,25 mmol). La reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con NH₄Cl saturado (2 mL). El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F54**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 4H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (s, 6H). MS m/z 496,21 ($M+1$)⁺.

25

30

Síntesis de *N*-(5-(5-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F55a**)

35

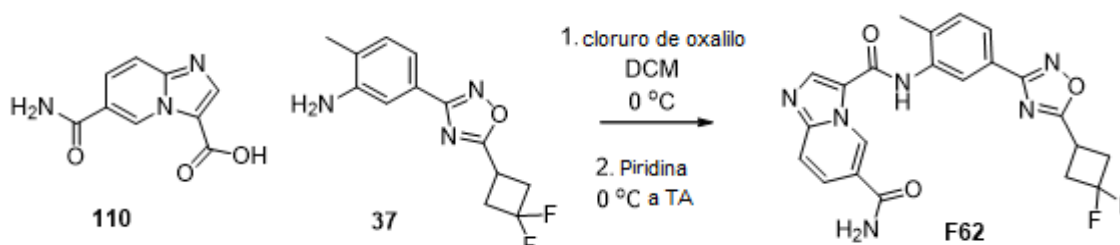


A una disolución agitada de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metilo (**93**) (100 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro a -15 °C en argón se añadió gota a gota una disolución de bromuro de etilmagnesio (247 μ L, 0,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se

40

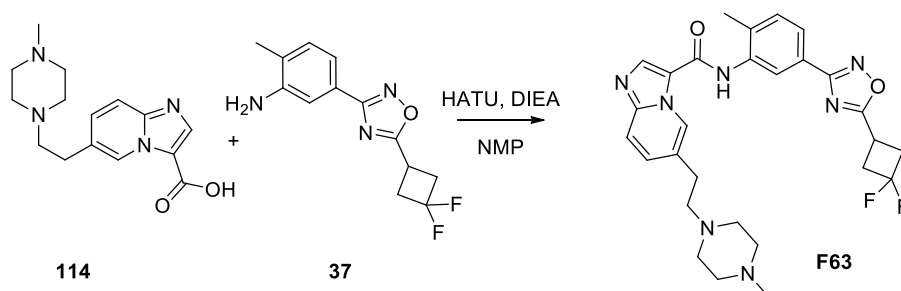
secó con sulfato de sodio. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener tanto *N*-(5-(5-(2-(1-hidrox ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F55a**) como 3-(3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de isopropilo (**F55b**). ^1H RMN para (**F55a**) (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,0 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz 1H), 7,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,53 (t, $J = 6,8$ Hz 2H). MS m/z 404,2 (M+1) $^+$. ^1H RMN para (**F55b**) (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). MS m/z 434,2 (M+1) $^+$.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,6-dicarboxamida (**F62**)



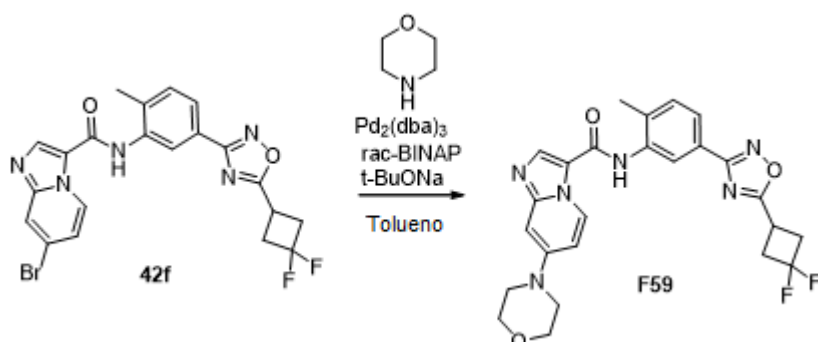
A una suspensión agitada de ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**110**) (50 mg, 0,172 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (16 μL , 0,189 mmol). A continuación, se añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla agitada del cloruro de acilo agitada y 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (23 mg, 0,0861 mmol) en piridina anhidra (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,6-dicarboxamida (**F62**). ^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,99 - 9,98 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 452,14 (M+1) $^+$.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F63**)



A una disolución agitada de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (**114**) (25 mg, 0,087 mmol) en NMP anhidra (1 mL) se añadieron HATU (26 mg, 0,104 mmol) y DIEA (23 μL , 0,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (23 mg, 0,087 mmol) y la reacción se agitó durante dos días. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F63**). MS m/z 453,14 (M+1) $^+$.

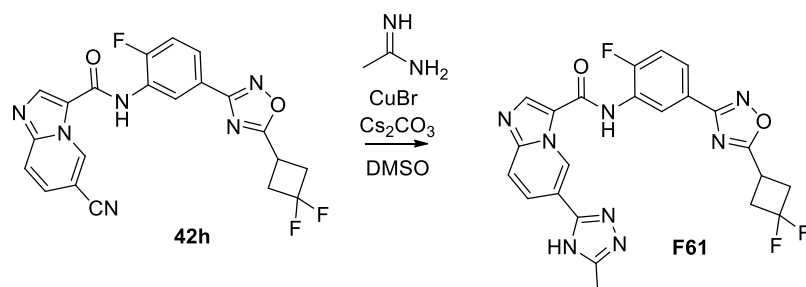
Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F59**)



- 5 Una mezcla de 7-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42f**) (50,0 mg, 0,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), rac-BINAP (18,7 mg, 0,03 mmol), NaOt-Bu (14,4 mg, 0,15 mmol) y morfolina (17,4 mg, 0,2 mmol) en tolueno (3 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F59**). MS *m/z* 495,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)-6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F61**)

15

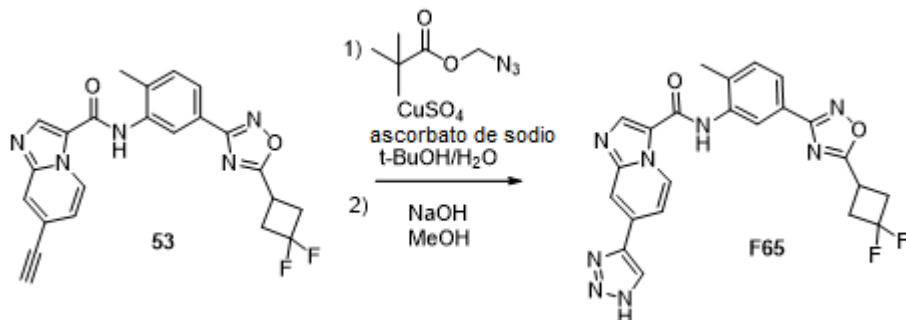


- Una mezcla de 6-ciano-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42h**) (15,0 mg, 0,034 mmol), CuBr (9,2 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (39 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de acetimidamida (6,6 mg, 0,07 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)-6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F61**). MS *m/z* 495,1 (M+1)⁺.

20

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F65**)

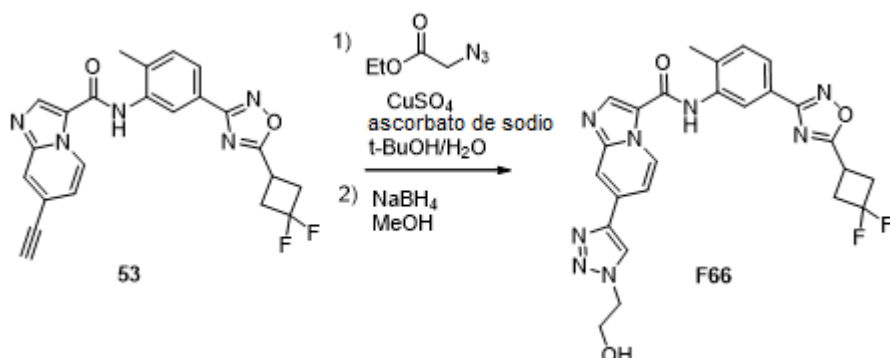
25



- Una mezcla de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-etinilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**53**) (10 mg, 0,023mmol), pivalato de azidometilo (3,64 mg, 0,023 mmol), CuSO₄ (2 μL de disolución acuosa 0,5M, 0,001 mmol) y ascorbato de sodio (1,4 mg, 0,007 mmol) en *t*BuOH/H₂O (1 mL, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en MeOH (1 mL). Se añadió NaOH acuoso (0,6 mL, 1N) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla anterior se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F65**). MS *m/z* 477,1 (M+1)⁺.

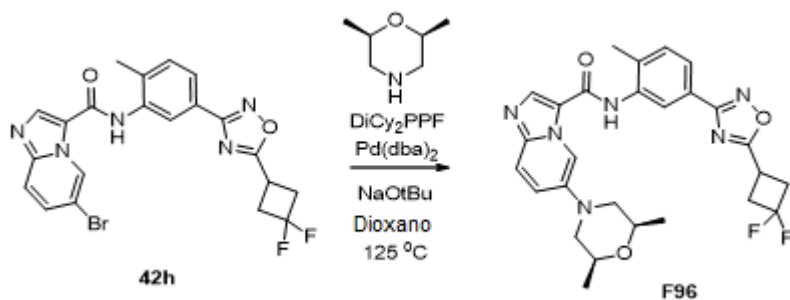
30

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F66**)



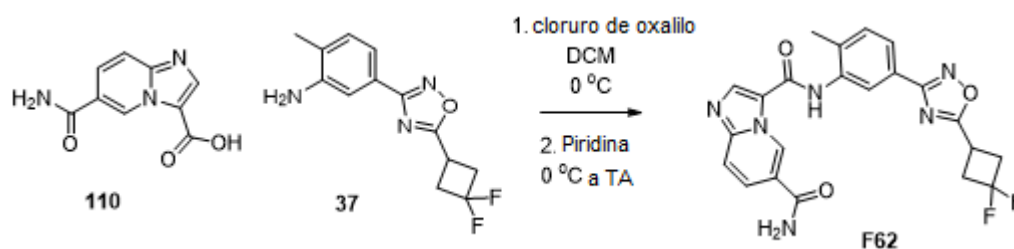
5 Una mezcla de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-etinilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**53**) (20 mg, 0,046mmol), 2-azidoacetato de etilo (5,9 mg, 0,046 mmol), CuSO₄ (4 μ L de disolución acuosa 0,5M, 0,002 mmol) y ascorbato de sodio (2,8 mg, 0,014 mmol) en t-BuOH/H₂O (1 mL, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en MeOH (2 mL). Se añadió NaBH₄ (17 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla anterior se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-7-(1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F66**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₄-MeOH) δ 9,70 (m, 1H), 8,60-8,80 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). MS *m/z* 521,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F96**)



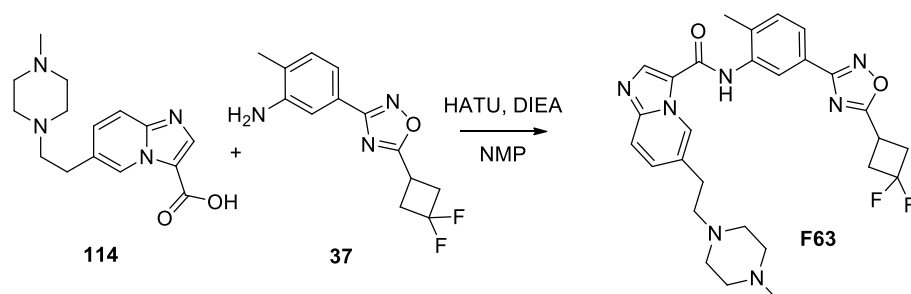
25 Una mezcla de 6-bromo-*N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**42h**) (25 mg, 0,051 mmol), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (9mg, 0,077 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (4 mg, 0,01 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2 mg, 0,003 mmol) y *t*-butóxido de sodio (10 mg, 0,102 mmol) en dioxano anhidro (1 mL) se calentó en el microondas a 125 °C durante 25 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F96**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,23 - 3,03 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). MS *m/z* 522,22 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-3-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida (**F62**)



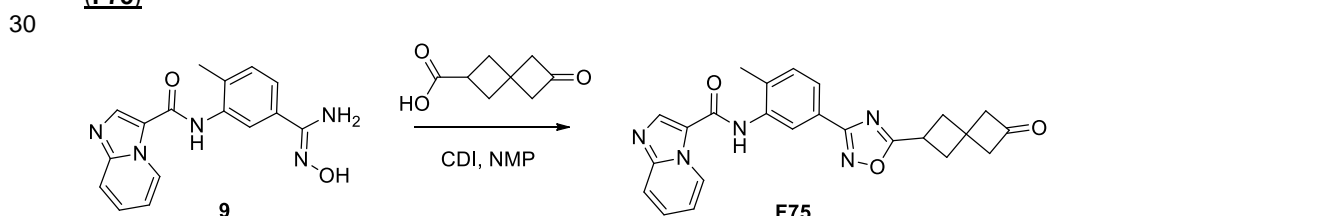
- 5 A una suspensión agitada de ácido 6-carbamoylimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**110**) (50 mg, 0,172 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (16 μ L, 0,189 mmol). A continuación, se añadió una gota de *N,N*-dimetilformamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla agitada del cloruro de acilo agitada y 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (23 mg, 0,0861 mmol) en piridina anhidra (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-3-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida (**F62**). ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,99 - 9,98 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 452,14 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F63**)



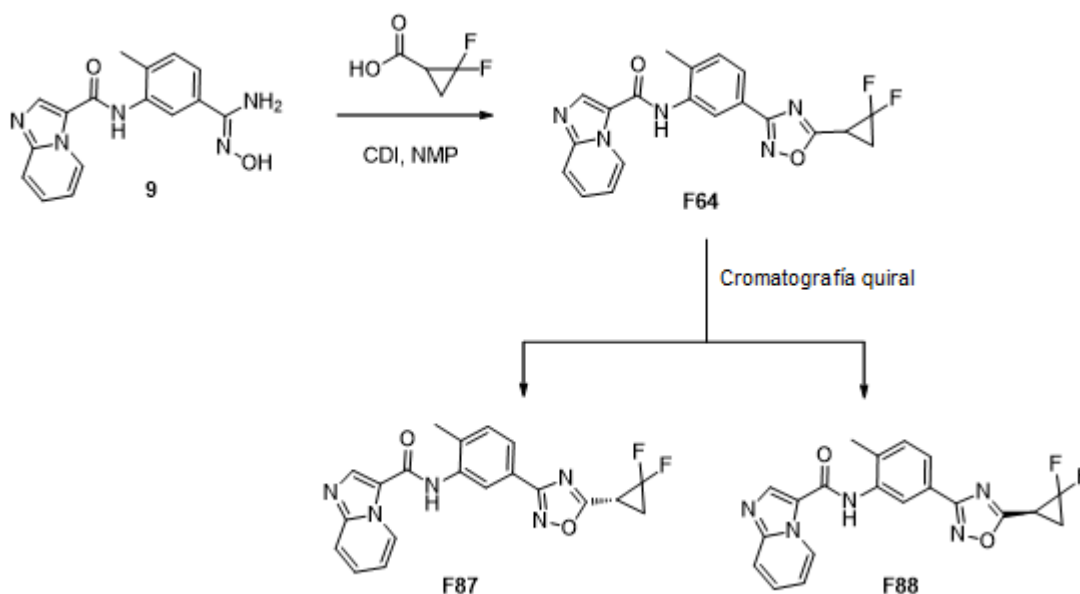
- 20 A una disolución agitada de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**114**) (25 mg, 0,087 mmol) en NMP anhidra (1 mL) se añadieron HATU (26 mg, 0,104 mmol) y DIEA (23 μ L, 0,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**37**) (23 mg, 0,087 mmol) y la reacción se agitó durante dos días. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F63**). MS m/z 536,3 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de *N*-(2-metil-5-(5-(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F75**)



- 35 A una disolución agitada de ácido 6-oxoespiro[3.3]heptan-2-carboxílico (50 mg, 0,32 mmol) en NMP anhidra (1 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (52,3 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó durante 3 minutos. Se añadió *N*-(5-(*N*'-hidroxycarbamidoyl)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (100 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 120 °C durante 15 minutos. El crudo de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(2-metil-5-(5-(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F75**). MS m/z 428,2 ($M+1$) $^+$.

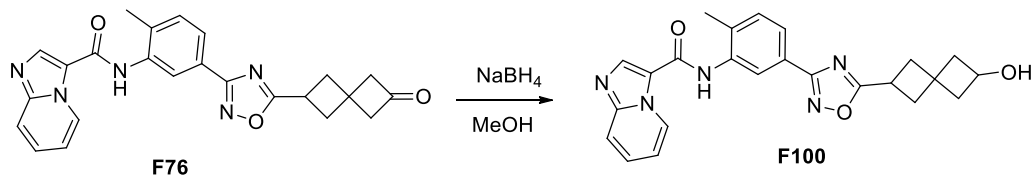
Síntesis de *N*-(5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F87** y **F88**)



5 A una disolución agitada de ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (325 mg, 2,66 mmol) en NMP anhidra (7 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (432 mg, 2,66 mmol). La reacción se agitó durante 3 minutos. Se añadió *N*-(5-(*N*'-hidroxicarbamidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**) (825 mg, 2,66 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 120 °C durante 15 minutos. El producto crudo se purificó en gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para dar *N*-(5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F64**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 9,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H). MS *m/z* 396,1 (M+1)⁺.

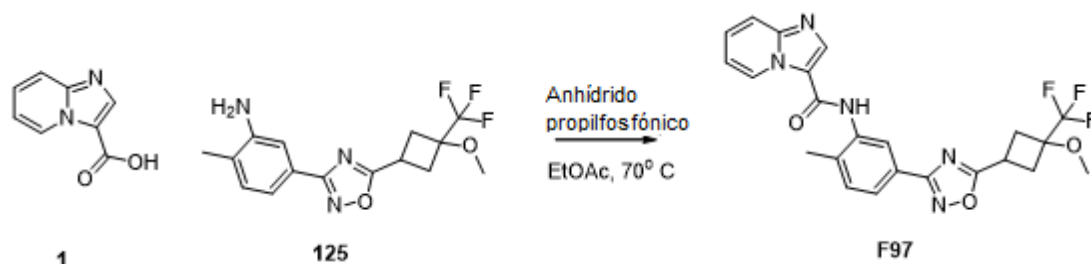
15 La separación de enantiómeros se realizó utilizando una columna ChiralPak IA de 20 x 250 mm con una velocidad de flujo de 20mL/min, utilizando Hexanos: EtOH: MeOH (60: 20: 20). Los métodos analíticos utilizando la misma columna y mezcla de disolventes mostraron el pico 1 que se eluía a 9,19 min y el pico 2 a 13,34 min. El pico 1 se asignó arbitrariamente que era el isómero *R* (**F87**) y el pico 2 se asignó que era el isómero *S* (**F88**). ¹H RMN para **F87** (400Mhz, CD₂Cl₂) δ 9,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H). MS *m/z* 396,1 (M+1)⁺. ¹H RMN para **F88** (400Mhz, CD₂Cl₂) δ 9,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,66 (td, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H). MS *m/z* 396,1 (M+1)⁺.

25 Síntesis de *N*-(5-(5-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F100**)



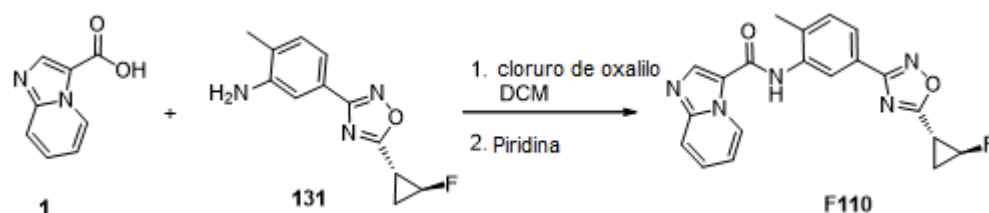
30 A una disolución agitada de *N*-(2-metil-5-(5-(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F76**) (100mg, 0,23 mmol) en metanol anhidro (1 mL) se añadió borohidruro de sodio (10,6 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se desactivó con agua y el disolvente se concentró. La purificación mediante gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano proporcionó *N*-(5-(5-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F100**). MS *m/z* 430,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F97)



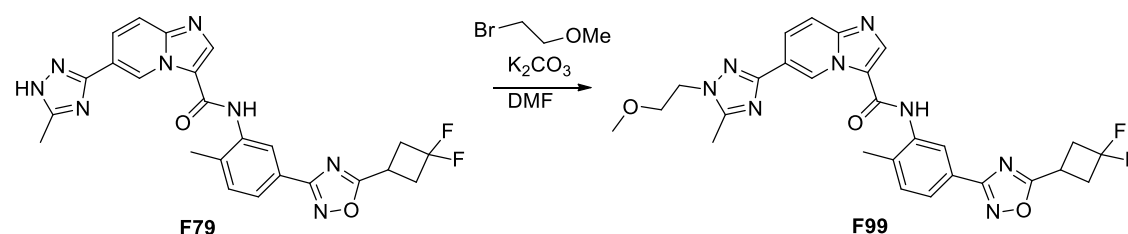
5 Una mezcla agitada de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (10 mg, 0,064 mmol) y 5-(5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**125**) (21 mg, 0,064 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió disolución de anhídrido propilfosfónico al 50%p en acetato de etilo (76 μ L, 0,128 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó con 2x mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhídrido. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando DCM:EtOAc:MeOH (1:1:0,1). *N*-(5-(5-(3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F97**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,47 - 9,44 (m 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,88 - 2,85 (m, 4H), 2,36 (s, 3H) MS *m/z* 471,15 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F110)



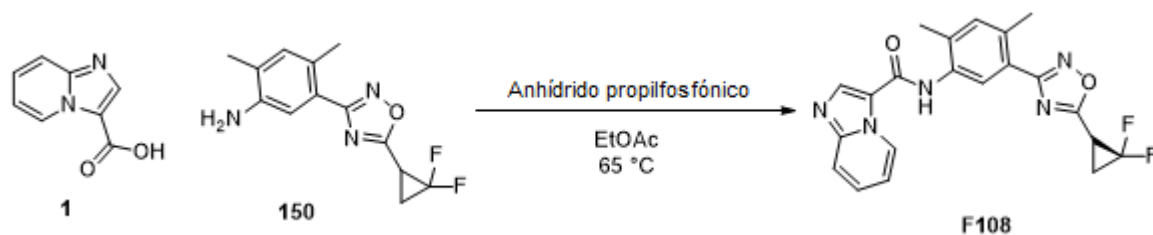
20 A una suspensión agitada de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (52 mg, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (56 μ L, 0,64 mmol). A continuación, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió en porciones a una disolución agitada de 5-(5-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenilamina (**131**) (62 mg, 0,27 mmol) en piridina anhidra (1 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente en argón durante 30 minutos y se desactivó con agua. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(5-(5-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F110**). MS *m/z* 378,1 (M+1)⁺.

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F99)



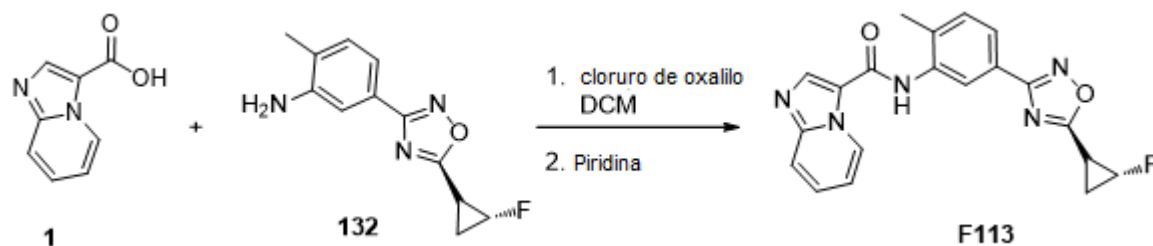
35 Se calentaron *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F79**) (6,0 mg, 0,012 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (1,7 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (5,0 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 mL) a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F99**). ¹H RMN (400Mhz, *d*₆-DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 10,11 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,02-3,20 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS *m/z* 549,1 (M+1)⁺.

Síntesis de (R)-N-(5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F108)



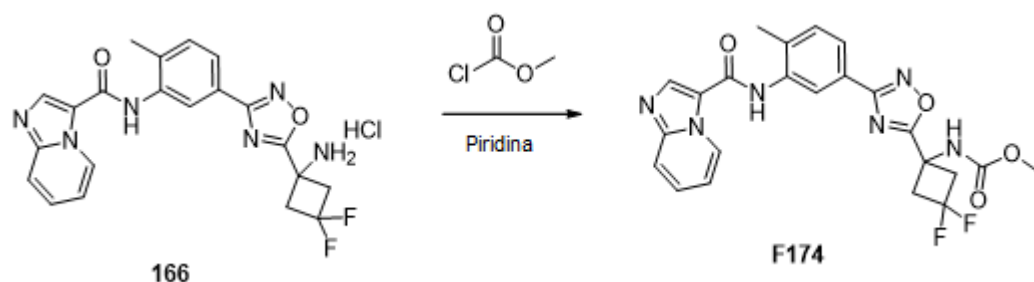
5 A una suspensión agitada de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (25 mg, 0,154 mmol) y 5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,4-dimetilanilina (**150**) (41 mg, 0,154 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió disolución de anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (184 μL , 0,308 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó con mezcla de agua/salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice y después mediante una columna ChiralPak AD-H de 20x250mm para dar (R)-N-(5-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F108**). $^1\text{H RMN}$ (400MHz, *d4*-MeOD) δ 10,04 (s, 1H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). MS m/z 409,14 (M+1)⁺.

Síntesis de N-(5-(5-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F113)



20 A una suspensión agitada de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (52 mg, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) a 0 °C en argón se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (56 μL , 0,64 mmol). A continuación, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió en porciones a una disolución agitada de 5-(5-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**132**) (62 mg, 0,27 mmol) en piridina anhidra (1 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente en argón durante 30 minutos y se desactivó con agua. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(5-(5-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F113**). MS m/z 378,1 (M+1)⁺.

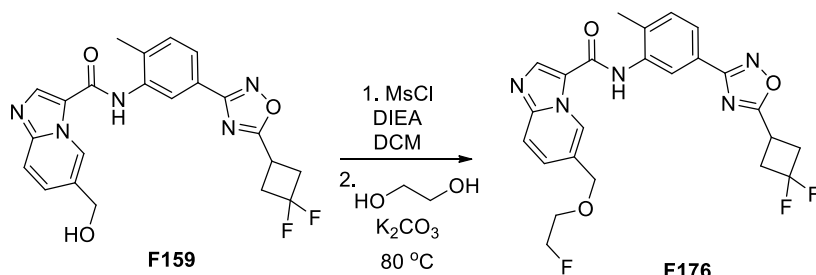
Síntesis de (3,3-difluoro-1-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutil)carbamato de metilo (F175)



35 A una disolución agitada de clorhidrato de N-(5-(5-(1-amino-3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**166**) en piridina anhidra (1 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloroformato de metilo (19 μL , 0,26 mmol). La reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 20 minutos. El crudo se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (3,3-difluoro-1-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutil)carbamato de metilo (**F174**). MS m/z 483,1 (M+1)⁺.

40

Síntesis de *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-((2-fluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F176**)

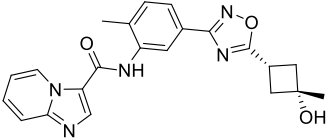
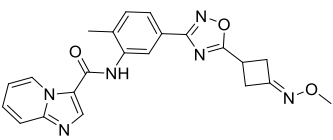
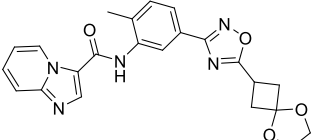
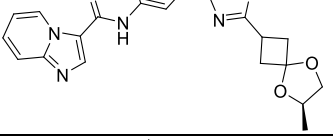
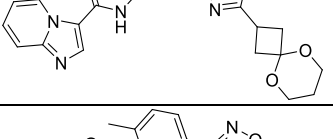
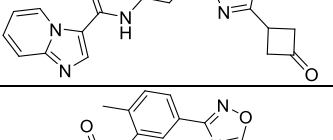
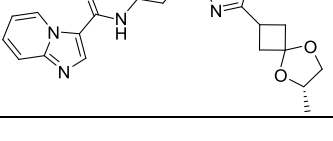
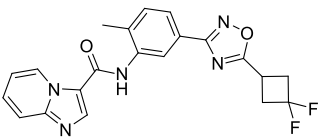


- 5 Se disolvió *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F159**) (95 mg, 0,216 mmol) en DCM (1 mL) y DIEA (0,65 mmol). Se añadió MsCl (0,65 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento acuoso, se extrajo con DCM (2 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un crudo que se disolvió en 0,8 mL de 2-fluoroetanol seguidos de la adición de K₂CO₃ (90 mg, 0,65 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento acuoso estándar y se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener *N*-(5-(5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-((2-fluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**F176**). ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,7, 7,9, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,7, 9,2, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 3H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). MS *m/z* 486,1 (M+1)⁺.

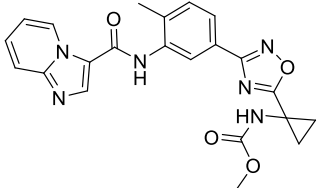
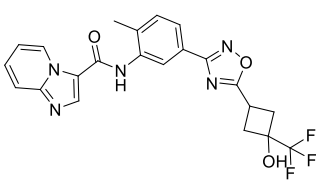
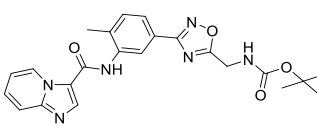
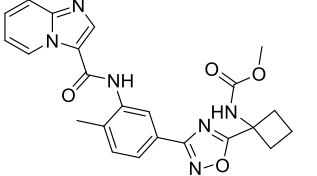
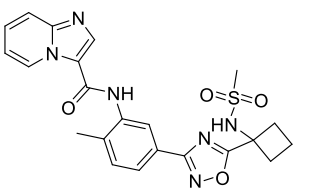
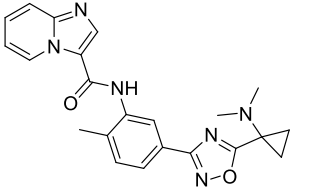
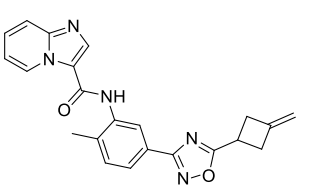
En la Tabla 1 se exponen compuestos representativos de Fórmula (I) y Fórmula (II) con valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 100 nM, y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

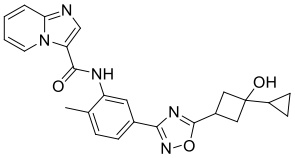
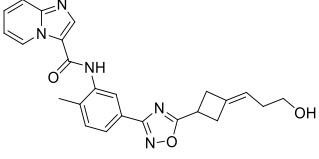
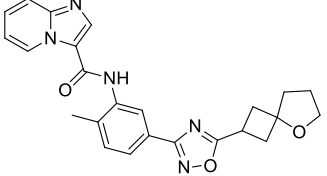
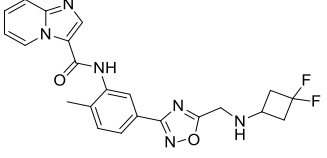
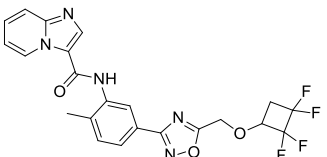
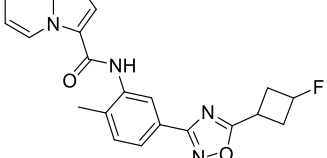
Tabla 1

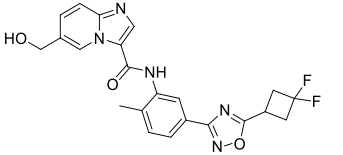
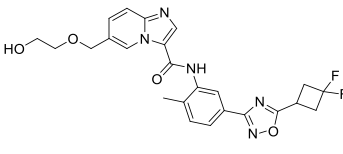
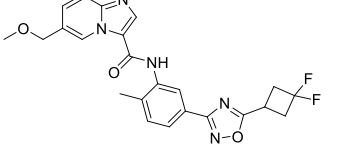
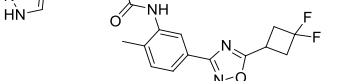
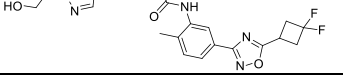
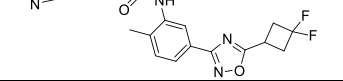
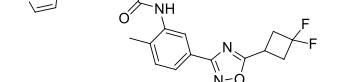
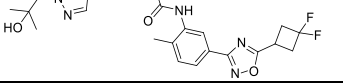
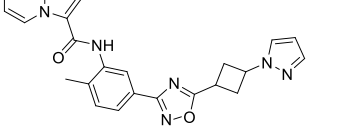
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F1		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,19 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 410,1 (M+1) ⁺ .	0,024
F2		MS <i>m/z</i> 402,1 (M+1) ⁺ .	0,058*
F3		MS <i>m/z</i> 404,2 (M+1) ⁺ .	0,164*
F4		MS <i>m/z</i> 403,1 (M+1) ⁺ .	0,022
F5		MS <i>m/z</i> 438,1 (M+1) ⁺ .	0,024

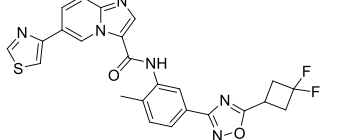
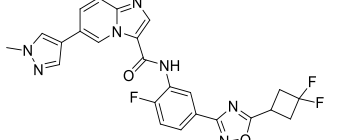
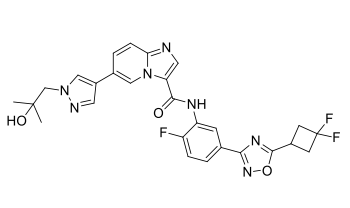
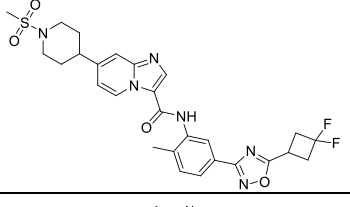
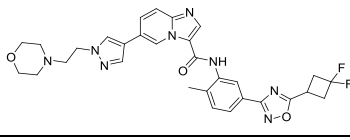
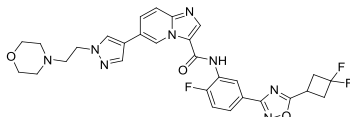
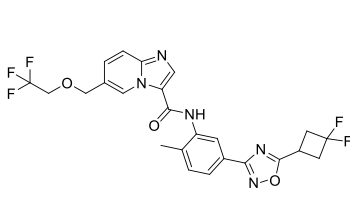
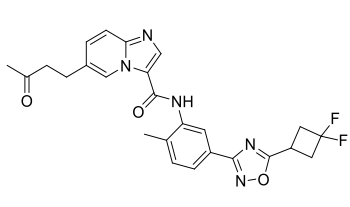
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F6		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). MS m/z 404,1 (M+1) ⁺ .	0,119
F7		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,30 (m, 4H), 2,86 (s, 3H). MS m/z 417,1 (M+1) ⁺ .	0,015
F8		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 4H), 3,32 - 3,31 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). MS m/z 432,1 (M+1) ⁺ .	0,055
F9		MS m/z 446,1 (M+1) ⁺ .	0,052
F10		MS m/z 446,1 (M+1) ⁺ .	0,052
F11		MS m/z 388,1 (M+1) ⁺ .	0,041*
F12		MS m/z 446,1 (M+1) ⁺ .	0,012
F13		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 410,3 (M+1) ⁺ .	0,007

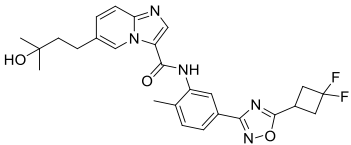
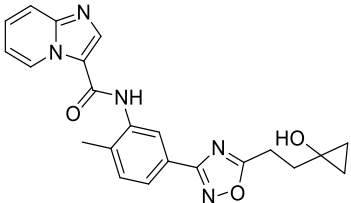
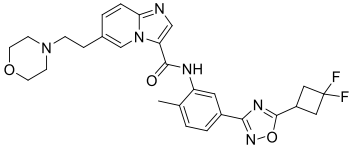
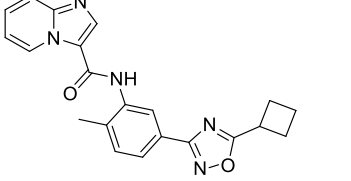
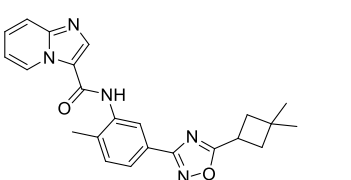
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F14		MS m/z 431,2 (M+1) ⁺ .	0,012
F15		MS m/z 457,5 (M+1) ⁺ .	0,035
F16		MS m/z 445,2 (M+1) ⁺ .	0,066
F17		¹ H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,50 - 9,47 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 8,72 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 389,5 (M+1) ⁺ .	0,109
F18		MS m/z 448,2 (M+1) ⁺ .	0,025
F19		MS m/z 407,2 (M+1) ⁺ .	0,009
F20		¹ H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). MS m/z 404,2 (M+1) ⁺ .	0,049
F21		¹ H RMN (400Mhz, CDCl_3) δ 9,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (s, 9H). MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	0,089
F22		MS m/z 453,1 (M+1) ⁺ .	0,056
F23		¹ H RMN (400Mhz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (m, 4H). MS m/z 453,1 (M+1) ⁺ .	0,077

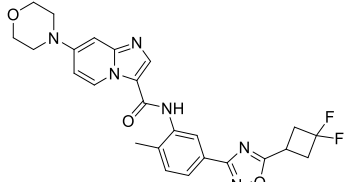
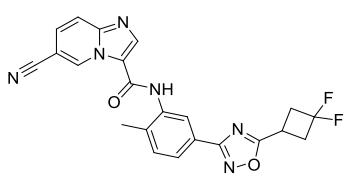
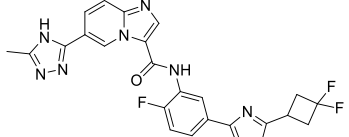
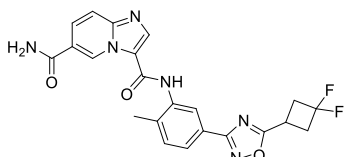
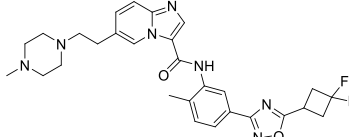
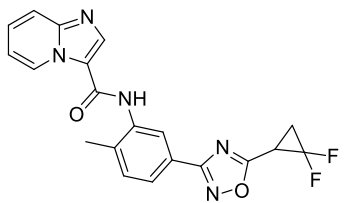
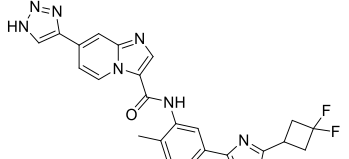
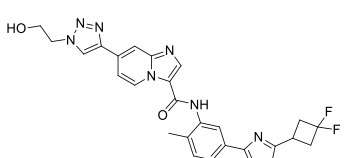
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F24		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 9,54 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,56 (m, 2H). MS m/z 433,2 (M+1) ⁺ .	0,058
F25		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 458,4 (M+1) ⁺ .	0,013
F26		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,54 - 9,51 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 0,795 - 0,765 (m, 2H), 0,620 - 0,587 (m, 2H). MS m/z 447,5 (M+1) ⁺ .	0,058
F27		MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,069
F28		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,51-2,71 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 2H). MS m/z 467,51 (M+1) ⁺ .	0,095
F29		MS m/z 403,2 (M+1) ⁺ .	0,058
F30		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 9,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (sd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97 (dt, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 386,2 (M+1) ⁺ .	0,016

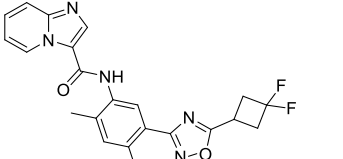
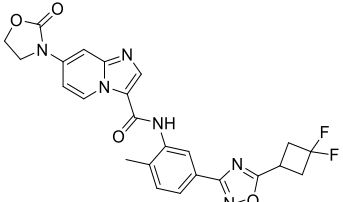
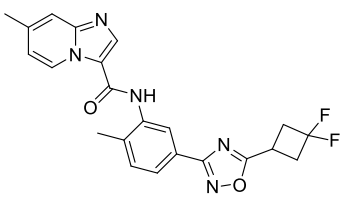
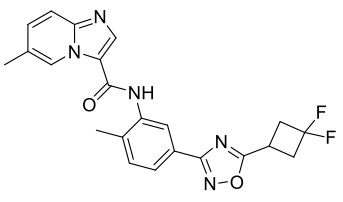
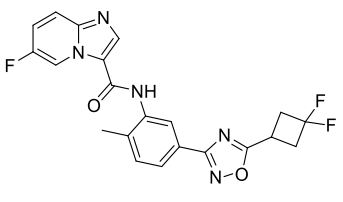
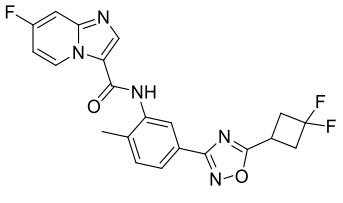
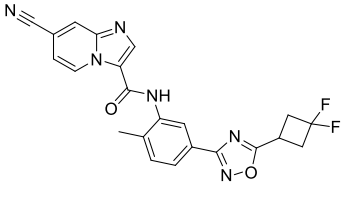
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F31		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,31-4,45 (m, 1H), 3,31-3,45 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H) 2,11-2,45 (m, 3H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 0,36 - 0,25 (m, 2H), 0,24 - 0,09 (m, 1H). MS m/z 430,47 (M+1) ⁺ .	0,05
F32		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,68-5,78 (m, 1H), 4,18 (c, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,81 (c, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,23-3,34 (m, 2H), 2,63-2,74 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,14-1,24 (m, 7H). MS m/z 430,47 (M+1) ⁺ .	0,025
F33		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,63-3,72 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 2,66 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 2H). MS m/z 430,47 (M+1) ⁺ .	0,088
F34		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 9,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (a, 1H). MS m/z 439,1 (M+1) ⁺ .	0,016
F35		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CDCl_3) δ = 9,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,74 - 2,50 (m, 1H), 2,47 (s, 3H). MS m/z 476,1 (M+1) ⁺ .	0,003
F36		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,48 - 5,28 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 392,14 (M+1) ⁺ .	0,028

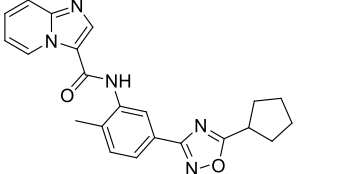
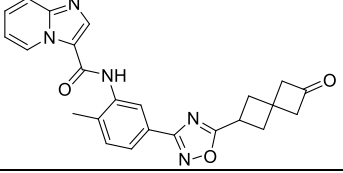
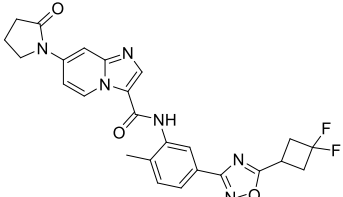
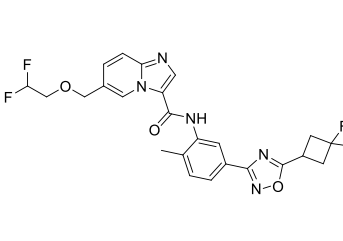
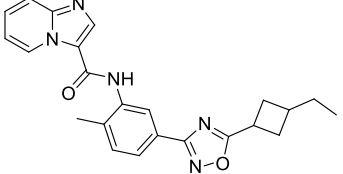
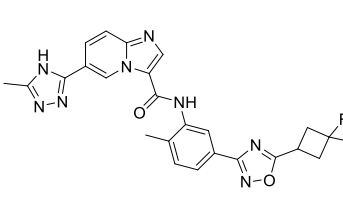
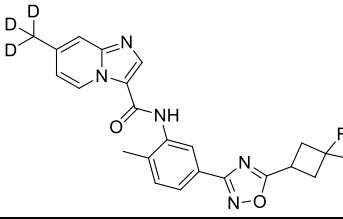
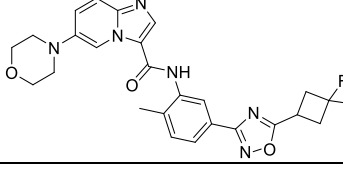
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F37		^1H RMN (400Mhz, CDCl_3) δ 9,39 (m, 1H), 8,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,7, 9,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,82 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H). MS m/z 440,1 (M+1) ⁺ .	0,06
F38		^1H RMN (400Mhz, CDCl_3) δ 9,56 (m, 1H), 8,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,7, 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (s, 1H). MS m/z 484,2 (M+1) ⁺ .	0,025
F39		^1H RMN (400Mhz, CDCl_3) δ 9,55 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,7, 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,23-3,08 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). MS m/z 454,1 (M+1) ⁺ .	0,037
F40		MS m/z 476,1 (M+1) ⁺ .	0,009
F41		MS m/z 520,2 (M+1) ⁺ .	0,011
F42		MS m/z 490,1 (M+1) ⁺ .	0,007
F43		MS m/z 490,1 (M+1) ⁺ .	0,012
F44		MS m/z 548,2 (M+1) ⁺ .	0,006
F45		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,54 – 9,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 3H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 6,28 – 6,25 (m, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,10 – 2,85 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).	0,071

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
		MS m/z 440,18 (M+1) ⁺ .	
F46		MS m/z 493,1 (M+1) ⁺ .	0,013
F47		MS m/z 494,1 (M+1) ⁺ .	0,033
F48		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,4, 10,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 4H), 1,10 (s, 6H). MS m/z 552,2 (M+1) ⁺ .	0,016
F49		MS m/z 571,2 (M+1) ⁺ .	0,033
F50		MS m/z 588,9 (M+1) ⁺ .	0,026
F51		MS m/z 592,8 (M+1) ⁺ .	0,085
F52		¹ H RMN (400Mhz, CDCl ₃) δ 9,58 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,91 (c, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). MS m/z 522,1 (M+1) ⁺ .	0,079
F53		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,24 - 3,05 (m, 4H), 2,89 - 2,86 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS m/z 480,18 (M+1) ⁺ .	0,045

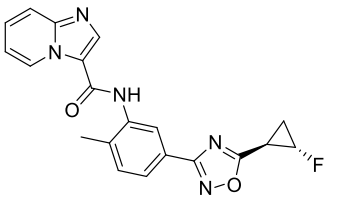
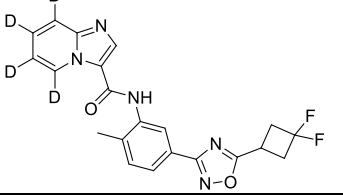
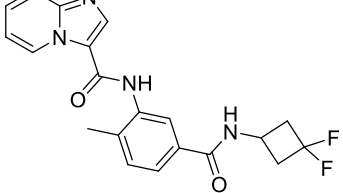
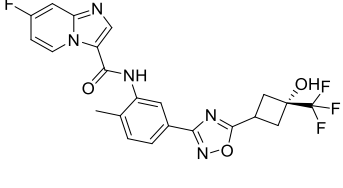
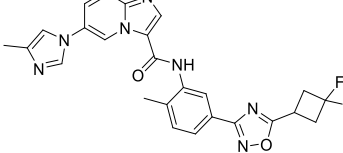
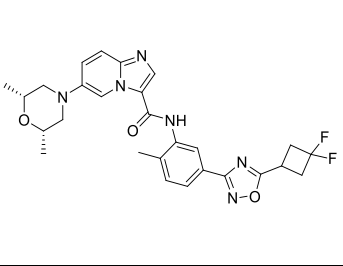
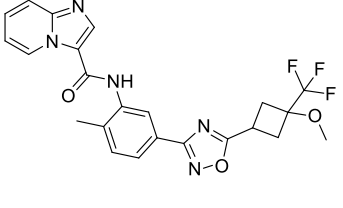
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F54		<p>^1H RMN (400Mhz, d_6-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 4H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).</p> <p>MS m/z 496,21 (M+1)⁺.</p>	0,031
F55a		<p>^1H RMN (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,0 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,53 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).</p> <p>MS m/z 404,2 (M+1)⁺.</p>	0,092
F56		<p>^1H RMN (400Mhz, d_6-DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 4H), 3,23 - 3,04 (m, 8H), 2,38 (s, 3H).</p> <p>MS m/z 522,22 (M+1)⁺.</p>	0,054
F57		<p>^1H RMN (400 Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,56 (d, $J = 6,8$, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,75 (cd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 4H), 2,37 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 2,18 - 1,89 (m, 2H).</p> <p>MS m/z 374,3 (M+1)⁺.</p>	0,023
F58		<p>RMN (400 Mhz, d_6-DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (d, $J = 22,6$ Hz, 3H).</p> <p>MS m/z 402,1 (M+1)⁺.</p>	0,02

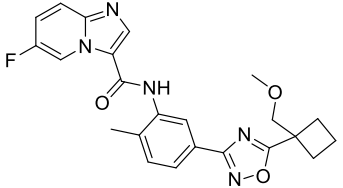
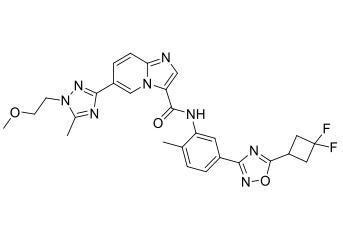
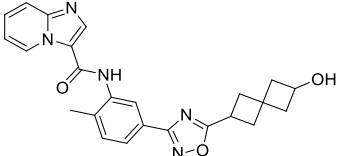
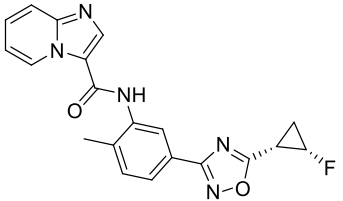
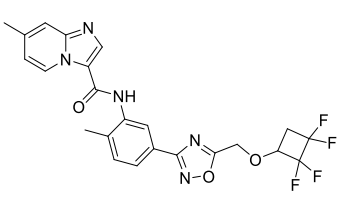
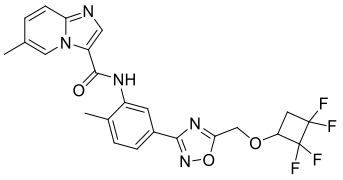
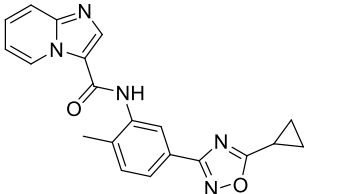
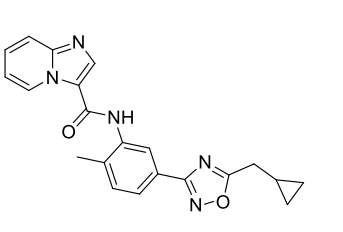
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F59		MS m/z 495,1 (M+1) ⁺ .	0,007
F60		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,94 - 9,93 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,24 - 3,04 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 434,13 (M+1) ⁺ .	0,092
F61		MS m/z 495,1 (M+1) ⁺ .	0,154
F62		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,99 - 9,98 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 452,14 (M+1) ⁺ .	0,094
F63		MS m/z 536,3 (M+1) ⁺ .	0,082
F64		¹ H RMN (400 Mhz, CD ₂ Cl ₂) δ 9,60 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 8,57 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (td, <i>J</i> = 0,8, 6,9 Hz, 1H), 3,16 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 10,5, 11,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (dtd, <i>J</i> = 5,8, 8,1, 12,4 Hz, 1H), 2,22 (tdd, <i>J</i> = 5,6, 8,3, 11,5 Hz, 2H). MS m/z 396,1 (M+1) ⁺ .	0,052
F65		MS m/z 477,1 (M+1) ⁺ .	0,013
F66		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9,70 (m, 1H), 8,60-8,80 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,02 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). MS m/z 521,1 (M+1) ⁺ .	0,016

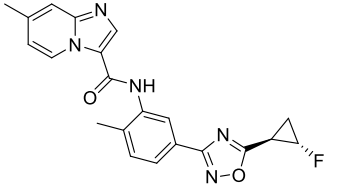
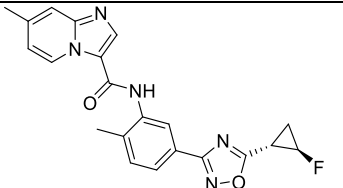
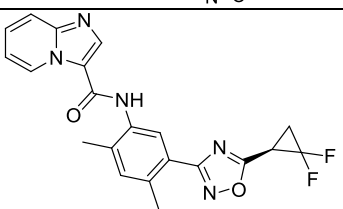
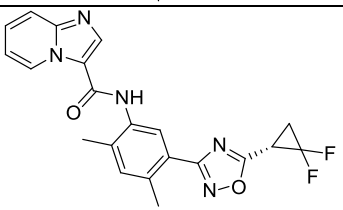
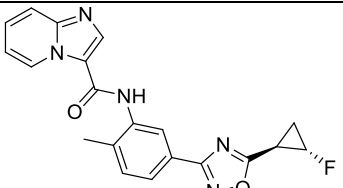
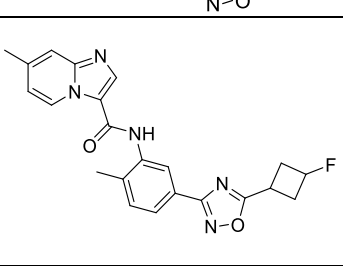
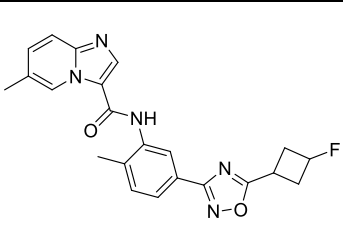
N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F67		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 424,1 (M+1) ⁺ .	0,049
F68		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 495,1 (M+1) ⁺ .	0,039
F69		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	0,020
F70		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 4H), 2,36 (s, 6H). MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	0,026
F71		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,48 - 9,46 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 427,13 (M+1) ⁺ .	0,046
F72		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,50 - 9,46 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,23 - 3,04 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 427,13 (M+1) ⁺ .	0,032
F73		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 9,55 - 9,52 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 434,13 (M+1) ⁺ .	0,104

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F74		MS m/z 388,0 (M+1) ⁺ .	0,033
F75		MS m/z 428,0 (M+1) ⁺ .	0,017
F76		MS m/z 493,2 (M+1) ⁺ .	0,037
F77		MS m/z 504,0 (M+1) ⁺ .	0,032
F78		MS m/z 392,1 (M+1) ⁺ .	0,01
F79		MS m/z 490,7 (M+1) ⁺ .	0,055
F80		MS m/z 427,2 (M+1) ⁺ .	0,019
F81		MS m/z 495,1 (M+1) ⁺ .	0,026

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F82		MS m/z 475,7 (M+1) ⁺ .	0,078
F83		MS m/z 485,7 (M+1) ⁺ .	0,029
F84		MS m/z 520,7 (M+1) ⁺ .	0,022
F85		MS m/z 508,1 (M+1) ⁺ .	0,069
F86		MS m/z 486,1 (M+1) ⁺ .	0,049
F87		¹ H RMN (400Mhz, CD ₂ Cl ₂) δ 9,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). MS m/z 396,1 (M+1) ⁺ .	0,046
F88		¹ H RMN (400Mhz, CD ₂ Cl ₂) δ 9,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H). MS m/z 396,1 (M+1) ⁺ .	0,066
F89		MS m/z 472,1 (M+1) ⁺ .	0,025
F90		¹ H RMN (400Mhz, CD ₂ Cl ₂) δ 9,69 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,61 -3,53 (m, 1H), 3,04 -2,98 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 476,1 (M+1) ⁺ .	0,04

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F91		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, 1,6, 7,8, 1H), 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,07 - 4,89 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H). MS m/z 378,1 (M+1) ⁺ .	0,02
F92		MS m/z 414,1 (M+1) ⁺ .	0,035
F93		MS m/z 385,1 (M+1) ⁺ .	0,024
F94		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, CD_2Cl_2) δ 9,51 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 2,0, 7,4$, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). MS m/z 476,1 (M+1) ⁺ .	0,056
F95		MS m/z 490,1 (M+1) ⁺ .	0,077
F96		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,23 - 3,03 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). MS m/z 522,22 (M+1) ⁺ .	0,046
F97		$^1\text{H RMN}$ (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,47 - 9,44 (m 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,88 - 2,85 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 471,15 (M+1) ⁺ .	0,046

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F98		MS m/z 436,2 (M+1) ⁺ .	0,086
F99		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 10,11 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,02-3,20 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 549,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F100		MS m/z 430,1 (M+1) ⁺ .	0,066
F101		MS m/z 378,1 (M+1) ⁺ .	0,067
F102		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ 9,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,01 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS m/z 490,1 (M+1) ⁺ .	0,009
F103		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOD) δ 9,36 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 5,02 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,43 (m, 6H). MS m/z 490,1 (M+1) ⁺ .	0,016
F104		MS m/z 360,1 (M+1) ⁺ .	0,057
F105		¹ H RMN (400Mhz, CD ₂ Cl ₂) δ 9,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 2,91 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H).	0,04

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
		MS m/z 374,1 (M+1) ⁺ .	
F106		MS m/z 392,1 (M+1) ⁺ .	0,052
F107		MS m/z 392,1 (M+1) ⁺ .	0,085
F108		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). MS m/z 409,14 (M+1) ⁺ .	0,043
F109		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). MS m/z 409,14 (M+1) ⁺ .	0,089
F110		MS m/z 378,1 (M+1) ⁺ .	0,058
F111		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9,98 (s, 1H), 9,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,30 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 406,16 (M+1) ⁺ .	0,046
F112		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 5,47 - 5,30 (m, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 4H), 2,36 (s, 6H). MS m/z 406,16 (M+1) ⁺ .	0,056

N.º de comp.	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F113		MS m/z 378,1 (M+1) ⁺ .	0,056
F175		MS m/z 483,1 (M+1) ⁺ .	0,073
F176		MS m/z 497,1 (M+1) ⁺ .	0,067
F177		RMN (400 Mhz, CDCl ₃) δ 9,56 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,6, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,7, 7,9, 1H), 7,77 (d, J = 9,2, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 9,2, 1H), 7,42 (d, J = 8,1, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 3H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). MS m/z 486,1 (M+1) ⁺ .	0,029

*20% de FBS, de lo contrario 1% de FBS

5 En la Tabla 2 se exponen compuestos representativos de Fórmula (I) y Fórmula (II) con valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit mayores de 100 nM y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 2

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F114		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,63, (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 1,01 - 0,97 (m, 2H). MS m/z 360,1 (M+1) ⁺ .	0,322*
F115		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 9,53 - 9,51 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 409,14 (M+1) ⁺ .	0,162

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F116		MS m/z 404,2 (M+1) ⁺ .	0,182*
F117		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9,77 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,14 - 8,13 (m, 1 H), 8,04 - 8,03 (m, 2 H), 7,95 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 - 3,65 (m, 1 H), 3,14 - 2,81 (m, 2 H), 2,75 - 2,51 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,22 - 2,09 (m, 2 H). MS m/z 431,1 (M+1) ⁺ .	0,203
F118		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9,77 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,14 - 8,13 (m, 1 H), 8,04 - 8,03 (m, 2 H), 7,95 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0, 1 H), 3,75 - 3,65 (m, 1 H), 3,14 - 2,81 (m, 2 H), 2,75 - 2,51 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,22 - 2,09 (m, 2 H). MS m/z 417,2 (M+1) ⁺ .	0,147*
F119		MS m/z 428,1 (M+1) ⁺ .	0,162
F120		¹ H RMN (400Mhz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 9,53 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,13 - 8,12 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,60 - 7,55 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 2,58 - 2,54 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H). MS m/z 404,1 (M+1) ⁺ .	0,119
F121		MS m/z 388,1 (M+1) ⁺ .	0,14
F122		MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,135
F123		MS m/z 457,2 (M+1) ⁺ .	0,345

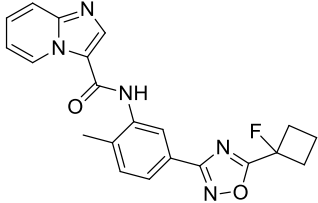
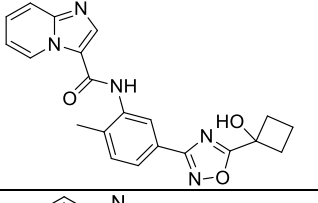
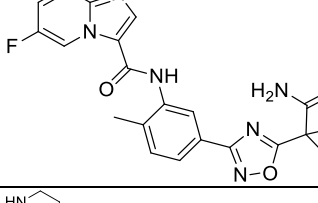
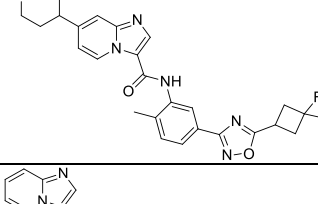
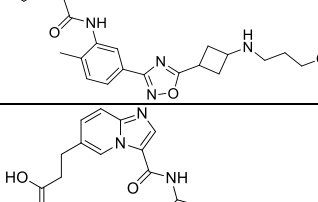
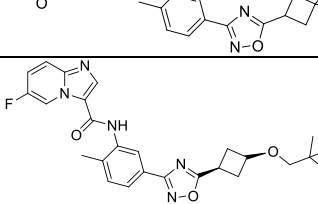
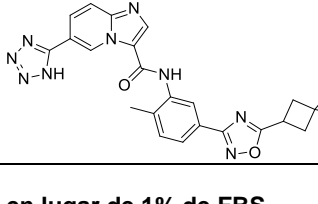
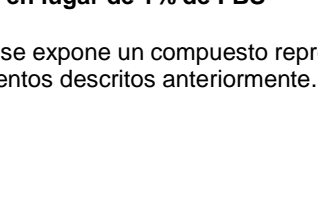
Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F124		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 7,93 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 4,10 - 4,09 (m, 2 H), 3,93 - 3,86 (m, 1 H), 3,80 - 3,73 (m, 2 H), 3,49 - 3,40 (m, 2 H), 3,14 - 3,05 (m, 2 H), 2,99 - 2,93 (m, 2 H), 2,81 - 2,73 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H). MS m/z 459,1 (M+1) ⁺ .	0,257
F125		MS m/z 472,2 (M+1) ⁺ .	0,393
F126		MS m/z 516,24 (M+1) ⁺ .	0,213
F127		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,24 (s, 1 H), 9,55 - 9,51 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 - 7,88 (m, 1 H), 7,85 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,32 (m, 1 H), 4,37 - 4,30 (m, 1 H), 3,75 - 3,70 (m, 1 H), 2,61 - 2,54 (m, 2 H), 2,50 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H). MS m/z 489,54 (M+1) ⁺ .	0,353
F128		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1 H), 9,50 - 9,47 (m, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,86 - 8,72 (m, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 4,07 - 3,95 (m, 2 H), 2,76 - 2,63 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H). MS m/z 389,54 (M+1) ⁺ .	0,109
F129		MS m/z 467,51 (M+1) ⁺ .	0,143
F130		MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,106
F131		^1H RMN (400Mhz, DMSO) δ 10,37 (s, 1H), 9,52 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,77 (m, 4H). MS m/z 375,2 (M+1) ⁺ .	0,311

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F132		^1H RMN (400Mhz, CDCl_3) δ 9,79 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=8$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,79 (dd, $J=8,6, 5,5$ Hz, 2H), 1,55 (dd, $J=8, 4,9$ Hz, 2H). MS m/z 447,2 (M+1) ⁺ .	0,554
F133		MS m/z 447,2 (M+1) ⁺ .	0,451
F134		MS m/z 414,1 (M+1) ⁺ .	0,144
F135		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ MS m/z 486,46 (M+1) ⁺ .	0,999
F136		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1 H), 9,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 8,71 (s, 1), 8,20 (s, 1 H), 8,077 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (m, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,31 (m, 1 H), 2,70 - 2,63 (m, 2 H), 2,46 - 2,39 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,05 - 2,03 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H). MS m/z 489,54 (M+1) ⁺ .	0,171
F137		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,47 (d, $J=6,9$, 1H), 9,19 (s, 3H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (d, $J=1,7$, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,55 (d, $J=8,2$, 1H), 7,25 (t, $J=6,9$, 1H), 4,41 (s a, 2H), 2,74-2,85 (m, 3H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 2H). MS m/z 389,42 (M+1) ⁺ .	0,197
F138		MS m/z 390,0 (M+1) ⁺ .	0,103
F139		MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,137

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F140		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1 H), 9,53 - 9,51 (m, 1 H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,90 - 7,87 (m, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,29 (m, 1 H), 4,77 - 4,65 (m, 2 H), 2,76 - 2,68 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,96 - 1,89 (m, 2 H). MS m/z 453,41 (M+1) ⁺ .	0,132
F141		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,23 (s, 1 H), 9,63 - 9,61 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,32 - 8,30 (m, 1 H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 0,795 - 0,764 (m, 2 H), 0,620 - 0,588 (m, 2 H). MS m/z 515,46 (M+1) ⁺ .	0,391
F142		MS m/z 447,1 (M+1) ⁺ .	0,148
F143		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,59 - 7,56 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,93 - 3,82 (m, 1 H), 3,23 - 3,02 (m, 4 H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,33 (s, 9 H). MS m/z 538,22 (M+1) ⁺ .	0,237
F144		MS m/z 522,2 (M+1) ⁺ .	0,249
F145		MS m/z 552,2 (M+1) ⁺ .	0,238
F146		MS m/z 498,1 (M+1) ⁺ .	0,105
F147		MS m/z 534,1 (M+1) ⁺ .	0,351
F148		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1 H), 9,50 - 9,47 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,86 - 7,83 (m, 1 H), 7,79 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,24 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,42 - 1,34 (m, 4 H). MS m/z 376,13 (M+1) ⁺ .	0,305

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F149		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1 H), 9,32 (dd, J = 0,8, 6,8 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,43 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,92 - 3,82 (m, 1 H), 3,24 - 3,02 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H). MS m/z 476,13 (M+1) ⁺ .	0,378
F150		^1H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1 H), 9,54 - 9,50 (m, 1 H), 8,70 - 8,66 (m, 2 H), 8,11 - 8,04 (m, 2 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,54 - 7,51 (m, 1 H), 7,33 - 7,29 (m, 1 H), 5,19 - 5,10 (m, 1 H), 3,88 - 3,79 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H). MS m/z 441,17 (M+1) ⁺ .	0,167
F151		^1H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,55 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,37 (m, 2 H). MS m/z 408,1 (M+1) ⁺ .	0,181
F152		RMN (400 Mhz, d_2 -CH ₂ Cl ₂) δ 9,82 (d, J =7,0, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,13 (s,1H), 8,79 (dd, J =3,7, 7,2, 1H), 8,17 (dd, J =8,8, 1H), 7,98 (ddd, J =2,1, 4,9, 8,6, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,48 (td, J =1,1, 7,0, 1H), 7,34 (dd, J =1,6, 10,3, 1H), 3,87 (quintuplete de dobletes, J =1,2, 8,8, 1H), 2,69 - 2,41 (m, 4H), 2,29 - 2,05 (m, 2H). MS m/z 378,1 (M+1) ⁺ .	0,151
F153		MS m/z 482,1 (M+1) ⁺ .	0,165
F154		MS m/z 509,0 (M+1) ⁺ .	0,365
F155		MS m/z 482,1 (M+1) ⁺ .	0,39
F156		RMN (400 Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H). MS m/z 406,1 (M+1) ⁺ .	0,125
F157		MS m/z 495,1 (M+1) ⁺ .	0,154

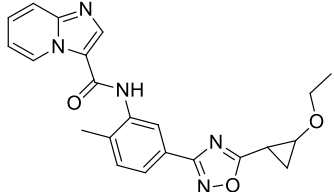
Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F158		MS m/z 422,1 (M+1) ⁺ .	0,175
F159		RMN (400 Mhz, d_2 -CH ₂ Cl ₂) δ 9,91 (d, $J=13,1$, 1H), 9,84 (t, $J=8,6$, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (d, $J=1,4$, 1H), 8,15 (d, $J=9,0$, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,90 (dd, $J=1,6$, 7,9, 1H), 7,55 (t, $J=6,9$, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,51 - 2,34 (m, 3H). MS m/z 376,1 (M+1) ⁺ .	0,218
F160		¹ H RMN (400Mhz, d_4 -MeOH) δ 9,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,58 (dt, $J = 2,0$, 6,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,14 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H). MS m/z 424,1 (M+1) ⁺ .	0,293
F161		¹ H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 9,55 - 9,52 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 434,13 (M+1) ⁺ .	0,104
F162		¹ H RMN (400Mhz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 1,2$, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,23 - 3,04 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z 453,16 (M+1) ⁺ .	0,157
F163		MS m/z 490,2 (M+1) ⁺ .	0,139
F164		MS m/z 498,2 (M+1) ⁺ .	0,101
F165		MS m/z 410,14 (M+1) ⁺ .	0,107

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F166		MS m/z 392,15 (M+1) ⁺ .	0,111
F167		MS m/z 390,16 (M+1) ⁺ .	0,144
F168		MS m/z 421,14 (M+1) ⁺ .	0,516
F169		MS m/z 493,22 (M+1) ⁺ .	0,539
F170		MS m/z 433,19 (M+1) ⁺ .	4,28
F171		MS m/z 482,16 (M+1) ⁺ .	>10
F172		MS m/z 480,2 (M+1) ⁺ .	>10
F173		MS m/z 478,15 (M+1) ⁺ .	>10

*20% de FBS en lugar de 1% de FBS

5 En la Tabla 3 se expone un compuesto representativo de Fórmula (I) y Fórmula (II) que también se preparó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 3

Comp. N.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F174		MS m/z 404,2 (M+1) ⁺ .	----

Ensayos

- 5 Se sometieron a ensayo compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente para medir su capacidad para inhibir cinasas c-kit y PDGFR utilizando el ensayo apropiado descrito a continuación: se evaluó la inhibición de c-Kit utilizando el ensayo de proliferación de células Mo7e, y se evaluó la inhibición de PDGFR utilizando el ensayo de proliferación de células A10 de rata y el ensayo de proliferación de células TG/HA-VSMC humanas.

Ensayo de proliferación de células Mo7e

- 10 Los compuestos de la Tabla 1 y Tabla 2 se evaluaron para la inhibición de la proliferación dependiente de SCF utilizando células Mo7e humanas que expresan endógenamente c-kit en un formato de 384 pocillos. Se evaluaron los compuestos de prueba diluidos en serie con dilución 1:3 (C_{máx}=10 mM) para determinar su actividad antiproliferativa de células Mo7e estimuladas con SCF recombinante humano. Después de 48 horas de incubación a 37 °C, se midió la viabilidad celular añadiendo 25 μL de CellTiter Glo (Promega) a las células y la luminiscencia se midió mediante una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).
- 15

Ensayo de proliferación de células A10 de rata

- 20 Se resuspendieron células A10 de rata (ATCC) en DMEM complementado con 1% de FBS o 20% de FBS y 10 ng/mL de PDGF-BB de rata recombinante en una densidad de 20 000 células/mL. Las células se dividieron en alícuotas en placas de 384 pocillos en 50 μL /pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37°C. Se añadieron 0,5 μL de compuesto de prueba diluido en serie con dilución 1:3 en DMSO a cada pocillo. Las placas se volvieron a introducir en la estufa de incubación durante 68 horas más. Se añadieron 25 μL de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y las placas se incubaron sobre la mesa de laboratorio durante 15 minutos. A continuación, se leyó la luminiscencia utilizando una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).
- 25

Ensayo de proliferación de células TG/HA-VSMC humanas

- 30 Se resuspendieron células TG/HA-VSMC humanas (ATCC) en DMEM complementado con 1% de FBS y 30 ng/mL de PDGF-BB humano recombinante en una densidad de 60 000 células/mL. Las células se dividieron en alícuotas en placas de 384 pocillos en 50 μL /pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37°C. Se añadieron 0,5 μL de compuesto de prueba diluido en serie con dilución 1:3 en DMSO a cada pocillo. Las placas se volvieron a introducir en la estufa de incubación durante 68 horas más. Se añadieron 25 μL de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y las placas se incubaron sobre la mesa de laboratorio durante 15 minutos. A continuación, se leyó la luminiscencia utilizando una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).
- 35

Ciertos resultados de los ensayos

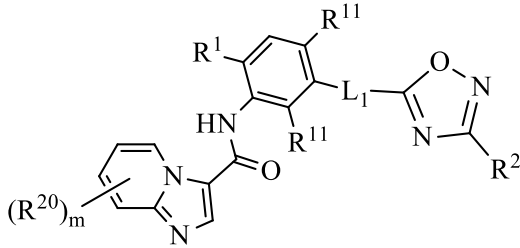
- 40 Varios compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas, por ejemplo, como las que se indican en las pruebas descritas en la presente y presentadas en la Tabla 1 y Tabla 2. El valor de CI₅₀ se proporciona como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que provoca una respuesta a medio camino entre las respuestas inicial y máxima. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) que tienen unos valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit específicos de menos de o iguales a 100 nM se enumeran en la Tabla 1, mientras que ciertos compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) que tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit específicos mayores de 100 nM se enumeran en la Tabla 2.
- 45

- En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 1 μM . En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 500 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 200 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 100 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 50 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 25 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 10 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI₅₀ para la inhibición de c-kit en el
- 50

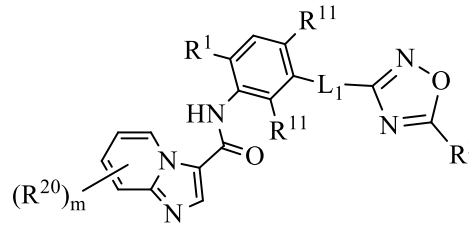
intervalo de 1 nM a 5 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 2,5 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o sal farmacéuticamente aceptable de este:



5 Fórmula (I)



Fórmula (II)

donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₁ es un enlace, -NH- o -C(=O)NH-;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

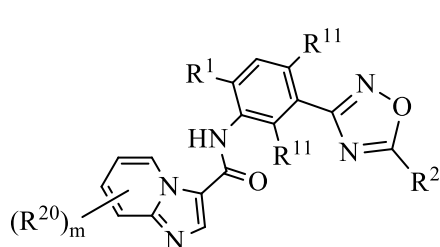
R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

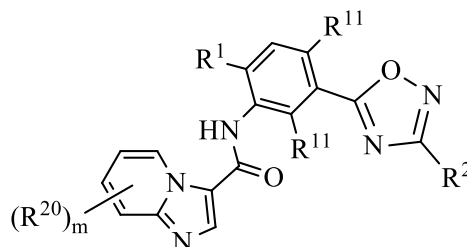
t es 1, 2 o 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

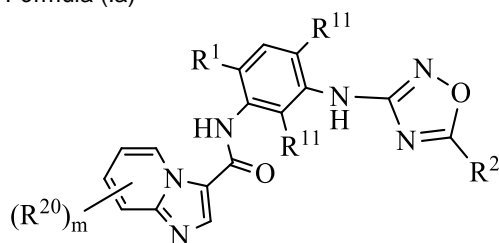
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb):



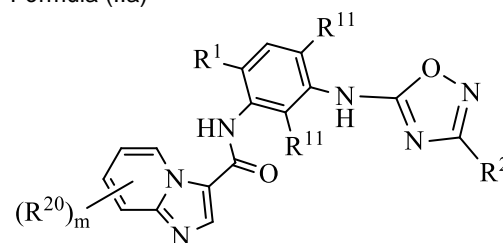
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido,

donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -CN, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, un oxetano unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un puente de alquilo C₁, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N u O, o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente a partir de -NHC(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo

- sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R⁸ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 5 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁-C₆;
- R¹⁰ se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4-6 miembros de R¹⁰ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
- 10 t es 1, 2 o 3, y
- 15 cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.
- 25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R¹ se selecciona a partir de -CH₃ y F.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ es -CH₃.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, F y -CH₃.
- 30 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada R¹¹ es H.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, una ciclobutanona, una ciclopentanona y un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, donde el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, =N-OR⁴, =N-O-(CR⁹)_nR⁵, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, =CH₂, =CH(CR⁹)_nOR⁴, R⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano unido a espiro, un tetrahidrofuranilo unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, un heterocicloalquilo no sustituido de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N y O y un heterocicloalquilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N y O sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆.
- 40 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo y *t*-butilo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁵ se selecciona independientemente a partir de ciclopropilo o morfolinilo.
- 50 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ y -CF₃.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.
- 55 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R⁸ se selecciona a partir de un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido y un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados a partir de N.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R³ se selecciona a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, =N-OCH₃, =N-OCH₂CH₃, =N-OCH(CH₃)₂, =N-OH, =N-O-CH₂R⁵, =N-O-CH₂CH₂R⁵, -NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂OH, -NHS(=O)₂CH₃, -N(C(=O)OCH₃)₂, =CH₂, =CHCH₂CH₂OH, -OCD₃, ciclopropilo, triazolilo, pirazolilo, un dioxolano unido a espiro, un dioxolano unido a espiro que está sustituido con un -CH₃, un dioxano unido a espiro, un
- 60
- 65

tetrahidrofuranilo unido a espiro, una ciclobutanona unida a espiro, un ciclobutanol unido a espiro, piperidinilo y piperazinilo sustituido con un -CH₃,
o R³ es una ciclobutanona o una ciclopentanona.

- 5 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde:
R³ es ciclopropilo sustituido con 1 o 2 F,
o
R³ es ciclobutilo sustituido con 2 F.
- 10 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴ y -C(=O)N(R⁴)₂.
- 15 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde m es 1 y R²⁰ se selecciona a partir de H, -F, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -CN, -OCHF₂, -C(CH₃)OH, -CH₂OCH₂CH₂OH, -CH₂OCH₂CF₃, -C(=O)NH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(=O)CH₃, -CH₂OH y -CH₂OCH₃.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde m es 1 y R²⁰ es -CH₃.
- 20 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde m es 1 y R²⁰ es H.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde:
R¹⁰ se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, -(CR⁹)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵ y -S(=O)₂R⁴,
o R¹⁰ se selecciona a partir de una oxazolidin-2-ona y una pirrolidin-2-ona.
- 25 20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde:
R¹⁰ se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -S(O)₂CH₃ y -CH₂CH₂-R₅.
- 30 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde m es 4 y R²⁰ es deuterio.
- 40 22. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:
N-{5-[3-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{2-metil-5-[5-(3-oxociclopentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
45 N-{5-[5-(3-(hidroxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(3-(metoxiimino)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-(5-{5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
50 N-(2-metil-5-{5-[(6*R*)-6-metil-5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(5,9-dioxaespiro[3.5]nonan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{2-metil-5-[5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-(2-metil-5-{5-[(6*S*)-6-metil-5,8-dioxaespiro[3.4]octan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 55 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-(5-{5-[3-(etoxiimino)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-[5-(5-{3-[(ciclopropilmetoxi)imino]ciclobutil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-[2-metil-5-(5-{3-[(propan-2-ilo)imino]ciclobutil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{5-[5-(3-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 60 N-{5-[5-(3-metoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-(5-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}carbamato de *tert*-butilo;
N-{5-[5-(1-metanosulfonamidociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
N-{1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}-*N*-(metoxicarbonil)carbamato de metilo;
- 65 N-{1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropil}carbamato de metilo;

- N*-(5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-{[3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}carbamato de 1-metilciclopropilo;
N-(1-[3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de metilo;
5 *N*-(5-[5-(1-metanosulfonamidociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(2-metil-5-[5-(3-metilidenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[3-(3-hidroxi-propilideno)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
10 *N*-(2-metil-5-(5-[5-oxaespiro[3.4]octan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-((3,3-difluorociclobutil)amino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(2-metil-5-(5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
15 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2-hidroxi-etoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(metoximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
20 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
25 *N*-(2-metil-5-[5-[3-(1-*H*-pirazol-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1,3-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
30 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
35 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1-*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
40 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
45 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-(5-ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-dimetilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
50 6-ciano-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)-6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
3-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,6-dicarboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
55 *N*-(5-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(1-*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1-*H*-1,2,3-triazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
60 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
65 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- 7-ciano-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(2-metil-5-(5-(6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
5 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3-etilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
10 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
15 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[3-(metoximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
20 *N*-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
25 *N*-(5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-fluoro-*N*-(5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
30 *N*-(5-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
7-fluoro-*N*-(5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
35 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
6-fluoro-*N*-(5-[5-[1-(metoximetil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
40 *N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-(5-(6-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
7-metil-*N*-(2-metil-5-[5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
45 6-metil-*N*-(2-metil-5-[5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
50 *N*-(5-[5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
55 *N*-(5-[5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(3,3-difluoro-1-[3-(3-{imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de metilo;
60 *N*-(3,3-difluoro-1-[3-(4-metil-3-{7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil)carbamato de metilo;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
65 *N*-(5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(3*Z*)-3-(metoxiimino)ciclopentil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

N-(5-{5-[(3Z)-3-(hidroxiimino)ciclopentil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-(3-oxociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 5 N-{5-[5-(3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[3-(morfolin-4-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(2-metil-5-[5-(3-[(2-(morfolin-4-il)etoxi]imino)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo;
 N-{5-[5-(3-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3-metanasulfonamidociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{sp3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}etil}carbamato de 1-metilciclopropilo;
 15 N-{5-[5-(1-aminociclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[1-(2-metoxiacetamido)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[3-[(2-metoxietil)amino]ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 20 N-(5-{5-[3-metoxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-*N*-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-(1-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo;
 N-{5-[5-(1-aminociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{2-fluoro-5-[5-(3-metilidenociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 25 N-[5-(5-[(2,2-difluorociclopropil)formamido]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-[(3-(4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]carbamato de 1-
 metilciclopropilo;
 N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclobutil}carbamato de metilo;
 30 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-[(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-
 a]piridin-3-carboxamida;
 35 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-[(2-metoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 ácido 2-(4-[3-((5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1-*H*-
 pirazol-1-il)acético;
 N-{5-[5-(1-hidroxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 40 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-(difluorometoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[3-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 6-fluoro-*N*-(5-[5-(3-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 45 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]imidazo[1,2-
 a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-dimetilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 50 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}-6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 6-fluoro-*N*-(5-[5-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(2-hidroxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{3-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 55 7-ciano-*N*-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-(5-metil-1-*H*-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 60 N-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-[(2-metoxietoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-(5-{5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(1-fluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[5-(1-hidroxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(1-carbamoilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y
 65 N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:
N-(5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*R*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
N-(5-[5-[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
5 *N*-(5-[5-[(1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida y
N-(5-[5-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida.
24. Un compuesto seleccionado a partir de:
10 *N*-(5-[5-[3-(2-metoxietoxi)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida y
3-[3-((5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]propanoato de
tert-butilo.
25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.
26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en terapia.
27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad
20 mediada por una cinasa seleccionada a partir de c-kit, PDGFR α y PDGFR β , donde la enfermedad es una enfermedad
respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un
trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica,
hipertensión arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar primaria (HPP).
28. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27, donde la enfermedad es asma, rinitis alérgica,
25 hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome
del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatitis atópica, dermatitis de contacto
alérgica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, melanoma, un tumor estromal gastrointestinal, un tumor de mastocitos,
mastocitosis, síndrome anafiláctico, dermatosis, enfermedad de Crohn, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.
29. Un compuesto que tiene la Fórmula (I) o Fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
30 24, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz
de un segundo agente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por la actividad de
cinasa, particularmente c-kit, o c-kit y PDGFR (α y β), donde la enfermedad es una enfermedad asociada con
35 mastocitos, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad
inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una
enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar primaria (HPP).
30. Al menos un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
40 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en combinación con un agente terapéutico adicional
que incluye agentes antieméticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos,
hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, inhibidores de
topoisomerasas, agentes citostáticos, agentes antiinvasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del
factor de crecimiento, agentes antineoplásicos y moduladores de receptores de tipo toll.
31. Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal
45 farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en combinación con un segundo agente terapéutico, para su uso
en el tratamiento del asma, donde el segundo agente terapéutico es un broncodilatador, un agente antiinflamatorio,
un antagonista de leucotrienos o un bloqueador de IgE.
32. Una combinación de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), de cualquiera de las reivindicaciones 1 a
50 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con una inmunoglobulina (Ig), gammaglobulina, preparado de Ig
o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig seleccionado a partir de anti-IgE, en particular
omalizumab.
33. Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal
55 farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar el
asma.
34. El compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) para su uso en una combinación para el uso de la reivindicación
60 29, 31 o 33, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) para su uso en combinación con un agente terapéutico adicional
de la reivindicación 30, o la combinación de la reivindicación 32, donde la combinación es una combinación no fija.