

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 335**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076884**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808658 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3080113**

54 Título: **Derivados de imidazoles tricíclicos fusionados como moduladores de la actividad del TNF**

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321729

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

22.04.2020

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**ALEXANDER, RIKKI PETER;
BRACE, GARETH NEIL;
BROWN, JULIEN ALISTAIR;
CALMIANO, MARK DANIEL;
CHOVATIA, PRAFUL TULSHI;
DELIGNY, MICHAEL;
GALLIMORE, ELLEN OLIVIA;
HEER, JAG, PAUL;
JACKSON, VICTORIA ELIZABETH;
KROEPLIEN, BORIS;
MAC COSS, MALCOLM;
QUINCEY, JOANNA, RACHEL;
SABNIS, YOGESH, ANIL;
SWINNEN, DOMINIQUE, LOUIS, LÉON;
ZHU, ZHAONING;
WEHNER, VOLKMAR y
HEINELT, UWE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 755 335 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

Derivados de imidazoles tricíclicos fusionados como moduladores de la actividad del TNF

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de imidazoles tricíclicos fusionados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de imidazopiridina fusionados sustituidos farmacológicamente activos. En particular, la presente invención se refiere a derivados de dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina.

10 Estos compuestos son moduladores de la señalización de TNF α y son en consecuencia beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

15 TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia de proteínas del Factor de necrosis tumoral (TNF) que comparten una función primaria de regular la supervivencia celular y la muerte celular. Una característica estructural común a todos los miembros conocidos de la superfamilia TNF es la formación de complejos triméricos que se unen a y activan, receptores específicos de la superfamilia de TNF. A modo de ejemplo, TNF α existe en formas y señales solubles y transmembrana a través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con criterios de valoración funcionales
20 distintos.

Ya hay disponibles en el mercado diversos productos capaces de modular la actividad de TNF α . Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan mediante la
25 inhibición de la unión de TNF α humano con su receptor. Los inhibidores del TNF α macromoleculares típicos incluyen anticuerpos anti-TNF α ; y proteínas de fusión de receptores del TNF α solubles. Los ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles en el mercado incluyen anticuerpos completamente humanos, tales como adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos, tales como infliximab (Remicade®), y fragmentos Fab' pegilados, tales como certolizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión de receptor de TNF α soluble
30 disponible en el mercado es etanercept (Enbrel®).

Los miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo TNF α en sí mismo, están implicados en una variedad de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que juegan un papel en una variedad de afecciones de importancia médica significativa (véase, por ejemplo, M.G. Tansey y D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 1082-1088; y F.S. Carneiro et al., *J. Sexual Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).
35

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes moduladores de la actividad de TNF α humano, son, por tanto, beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del
40 dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden resultar beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes
45 farmacológicos. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden resultar útiles como radioligandos en ensayos para la detección de compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, determinados compuestos de la presente invención pueden resultar útiles para el acoplamiento con un fluoróforo para proporcionar conjugados fluorescentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo, un ensayo de polarización de fluorescencia) para la detección de compuestos farmacológicamente activos.
50

Las solicitudes de patente internacionales en trámite junto con la presente WO 2013/186229 (publicada el 19 de diciembre de 2013), WO 2014/009295 (publicada el 16 de enero de 2014) y WO 2014/009296 (también publicada el 16 de enero de 2014) describen derivados de imidazol condensados que son moduladores de la actividad de TNF α humano.
55

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, desvela o sugiere la clase estructural precisa de derivados de imidazopiridina fusionados tal como se proporcionan mediante la presente invención.

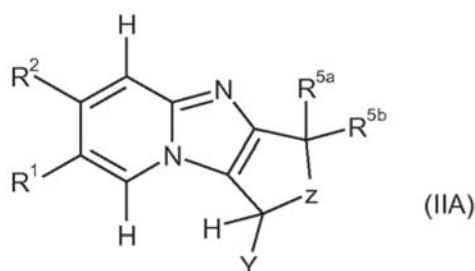
Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la unión de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el presente documento. De hecho, cuando se someten a ensayo en ese ensayo, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, por lo general de 5 μ M o menos, normalmente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).
60
65

Determinados compuestos de acuerdo con la presente invención neutralizan potentemente la actividad de TNF α en

una línea celular indicadora derivada de HEK-293 disponible en el mercado conocida como HEK-Blue™ CD40L. Esta es una estirpe celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de unión a NF- κ B. La secreción de SEAP por estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración mediante TNF α . Cuando se someten a ensayo en el bioensayo HEK-293, también denominado en el presente documento el ensayo de genes indicadores, determinados compuestos de la presente invención presentan un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, por lo general de 5 μ M o menos, normalmente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos y preferentemente de 20 nM o menos (como anteriormente, el experto en la materia apreciará que una cifra de CI₅₀ *menor* indica un compuesto *más activo*).

El documento WO2004014900 trata compuestos que inhiben la p-38 cinasa y son útiles en el tratamiento de metástasis o artritis reumatoide.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (IIA), o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



R¹ representa arilo, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, -, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilbicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[*N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, heteroarilo, difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)-sulfonilo.

R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o ciano; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C₂₋₆;

Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, ciano, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometoxi y difluorometoxi;

Z representa metileno;

R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -S(O)₂R^aOR^a-O(CO)-R^d o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcoxycarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi; y

R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcoxycarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi;

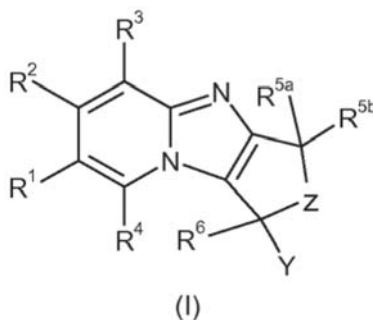
o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, oxo, ciano y alcoxycarbonilo C₂₋₆;

R^b representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y

R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarboniloxi C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

En el presente documento, también se desvela un compuesto de fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado de glucurónido del mismo o un cocrystal del mismo:



en la que

Y representa cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z representa un heteroátomo, carbonilo; -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d o -N(R^d); o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c o -S(O)(N-R^d)R^a; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno C₃₋₇, heterobicicloalquilo C₄₋₉, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-arilo-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, bicicloalqueno (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u -OR^a; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)-OR^d, -O(CO)-R^d; alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; y R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)-OR^d u -O(CO)-R^d; alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

R^b y R^c, cuando se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidina-1-ilo, pirrolidina-1-ilo, oxazolidina-3-ilo, isoxazolidina-2-ilo, tiazolidina-3-ilo, isotiazolidina-2-ilo, piperidina-1-ilo, morfolina-4-

ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo, homopiperazin-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo o (dioxo)tiazinan-4-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^e representa alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIA) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15 Los compuestos de fórmula (IIA) tal como se definen anteriormente o un *N*-óxido de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede usarse en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que se indica la administración de un modulador de la función del TNF α .

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIA) tal como se define anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

25 Cuando se indique que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Normalmente, dichos grupos estarán no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

30 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen los principios convencionales que subyacen a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, en los casos en los que los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo, carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario y sales de meglumina.

45 La presente divulgación incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anterior. Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

50 También se desvelan en el presente documento cocristales de los compuestos de fórmula (I). El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde hay presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos hace posible que se realicen modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que, a su vez, puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin afectar a su actividad biológica prevista (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters y L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocristales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto con el ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

60 También se desvelan en el presente documento profármacos de los compuestos de fórmula (IIA) anteriores. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula (IIA) que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (IIA). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

65 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y propilo de cadena lineal o ramificada, grupos butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo,

etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas, tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆" deben interpretarse en consecuencia.

5 La expresión "cadena de alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Los grupos alqueno C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo y alilo.

10

Los grupos alquino C₂₋₆ adecuados incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado y pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15

La expresión "cicloalqueno C₄₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado. Los grupos cicloalqueno C₄₋₇ adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

20

La expresión "bicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo C₄₋₉ típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.1]nonanilo.

25

Los grupos bicicloalqueno (C₄₋₉) típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexenilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un solo anillo aromático o de múltiples anillos aromáticos condensados. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferentemente fenilo.

30

Los grupos arilalquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzo-furanilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, dihidroisoindolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, tetrahidro-tioplanilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, hexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo, azocanilo, (imino)(oxo)tiazinanilo, (oxo)tiazinanilo y (dioxo)tiazinanilo.

35

40

La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno y puede comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolinilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotioplanilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

45

La expresión "heterobicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, corresponde a bicicloalquilo C₄₋₉ en el que uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabiciclo-[2.2.2]octanilo, 3-azabiciclo-[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo-[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-diazabiciclo-[3.3.1]nonanililheptanilo y 2,5-diazabiciclo-[2.2.1]heptanilo.

50

55

La expresión "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo bicíclicos saturados que contienen de 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que dos anillos están unidos mediante un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2,3]hexanilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilo, 2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilo.

60

65

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que

contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en los que uno o más átomos de carbono se han reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1.2.4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, normalmente flúor, cloro o bromo.

15 Cuando los compuestos de fórmula (IIA) tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Ha de comprenderse que la invención se extiende al uso de todos los enantiómeros y diastereómeros de este tipo, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos.

20 La fórmula (I) y las fórmulas representadas en lo sucesivo en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se demuestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros de amida ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroxiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (I) y las fórmulas representadas en lo sucesivo en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se demuestre lo contrario.

30 Ha de apreciarse que cada átomo individual presente en la fórmula (I) o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede, de hecho, estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I) o en las fórmulas que se representan en lo sucesivo en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

Posteriormente se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (I) desvelados en el presente documento.

40 En general, Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45 En una primera realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa cicloalquilo C_{3-7} disustituido.

50 En una segunda realización, Y representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa arilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa arilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa arilo disustituido.

55 En una tercera realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heterocicloalquilo C_{3-7} disustituido.

60 En una cuarta realización, Y representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, Y representa heteroarilo monosustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Y representa heteroarilo disustituido.

Adecuadamente, Y representa benzociclobutenilo, fenilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65 Adecuadamente, Y representa fenilo, tienilo o tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes.

Apropiadamente, Y representa fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 5 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en el resto Y incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

- 15 Los ejemplos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metil-sulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

- 20 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en el resto Y incluyen cloro, flúor, ciano, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

- Los valores típicos de Y incluyen benzociclobutenilo, fenilo, (metilsulfonil)fenilo (incluyendo 4-metilsulfonilfenilo), benzonitrilo (incluyendo 2-benzonitrilo, 3-benzonitrilo y 4-benzonitrilo), fluorofenilo (incluyendo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (incluyendo 2-cloro-fenilo, 3-clorofenilo y 4-clorofenilo), difluorofenilo (incluyendo 2,6-difluoro-fenilo), (cloro)(fluoro)fenilo (incluyendo 5-cloro-2-fluorofenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo), diclorofenilo (incluyendo 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo), metilfenilo (incluyendo 4-metilfenilo), dimetilfenilo (incluyendo 2,5-dimetilfenilo y 2,6-dimetilfenilo), (trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometil)fenilo], (cloro)(trifluorometil)fenilo [incluyendo 5-cloro-2-(trifluorometil)fenilo], (metil)-(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo], bis(trifluorometil)fenilo [incluyendo 2,5-bis(trifluorometil)fenilo], metoxifenilo (incluyendo 2-metoxifenilo), (difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)fenilo, 3-(difluorometoxi)fenilo y 4-(difluorometoxi)fenilo], (bis-(difluorometoxi))fenilo [incluyendo 2,5-(bis-(difluorometoxi))-fenilo] e incluyendo 2,6-(bis-(difluorometoxi))-fenilo], (difluorometoxi)(fluoro)fenilo [incluyendo 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-3-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-6-fluorofenilo 5-(difluorometoxi)-2-fluorofenilo, 2-(difluorometoxi)-4-fluorofenilo y 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenilo], (difluorometoxi)(difluoro)fenilo [(incluyendo 2-difluorometoxi-3,5-difluoro-fenilo y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-fenilo)], (cloro)(difluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-cloro-5-(difluorometoxi) fenilo, 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo, 5-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo y 6-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo], (ciano) (difluorometoxi) [incluyendo 6-ciano-2-(difluorometoxi)-fenilo (trifluorometoxi)fenilo [incluyendo 2-(trifluorometoxi)-fenilo], metilsulfoniloxifenilo], (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, [incluyendo 3-cloro-6-trifluorometoxi-fenilo], (amino)(cloro)fenilo [incluyendo 5-amino-2-cloro-fenilo], metiltienilo [incluyendo 3-metiltien-2-ilo], metiltiazolilo [incluyendo 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo y 4-metil-1,3-tiazol-4-ilo], (cloro)tiazolilo (incluyendo 4-cloro-1,3-tiazolilo), (cloro)(metil)tiazolilo [incluyendo 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-ilo], dimetiltiazolilo [incluyendo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo], piridinilo [incluyendo piridin-3-ilo y piridin-4-ilo], (metil)(trifluorometil)tiazolilo [incluyendo 2-metil-4-trifluorometil-1,3-tiazolilo], (dimetoxi)pirimidinilo [incluyendo 4,6-dimetoxi-piridin-5-ilo] y (metoxi)pirazinilo (incluyendo 5-metoxipirazinilo).

- 45 Los valores seleccionados de Y incluyen fenilo, (metilsulfonil)fenilo, benzonitrilo clorofenilo, (cloro)(fluoro)fenilo, diclorofenilo, dimetilfenilo, (trifluorometil)fenilo, (difluorometoxi)fenilo, (bis-(difluorometoxi))fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (difluorometoxi)(ciano)fenilo, (difluorometoxi)(difluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, (cloro)(metil)tiazolilo, (cloro)tiazolilo, (metil)(trifluorometil)tiazolilo, (dimetoxi)pirimidinilo y (metoxi)pirazinilo. Un valor adicional de Y incluye (metoxi)fenilo.

- Los valores definitivos de Y incluyen (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo y (difluorometoxi)(ciano)fenilo, (metoxi)fenilo, (difluorometoxi)(difluoro)fenilo y (cloro)fenilo.

- 55 Los valores particulares de Y incluyen (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo y (difluorometoxi)(ciano)fenilo.

- Los valores ilustrativos de Y incluyen 2-difluorometoxi-fenilo, 2-difluorometoxi-5-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-fluoro-fenilo y 2-difluorometoxi-6-ciano-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-fenilo, 2-difluorometoxi-5-fluoro-fenilo y 2-difluorometoxi-4-fluoro-fenilo.

- Los valores específicos de Y incluyen 2-difluorometoxi-fenilo, 2-difluorometoxi-5-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-cloro-fenilo, 2-difluorometoxi-6-fluoro-fenilo y 2-difluorometoxi-6-ciano-fenilo.

- 65 En una realización particular, Y representa 2-(difluorometoxi)fenilo.

En otra realización particular, Y representa 2-difluorometoxi-5-cloro-fenilo.

En general, Z representa un heteroátomo; $-S(O)$, $-S(O)_2$, $-S(O)(N-R^d)$, $-NC(O)R^d$, $-N(CO)-OR^d$, $-NS(O)_2R^d$ o $-N(R^d)$; o una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

5

En particular, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

En una primera realización, Z representa un heteroátomo. En un aspecto de esa realización, Z representa un oxígeno. En un segundo aspecto de esa realización, Z representa un azufre. En una segunda realización, Z representa $-S(O)$.
 10 En una tercera realización, Z representa $-S(O)_2$. En una cuarta realización, Z representa $S(O)(N-R^d)$. En una quinta realización, Z representa $-NC(O)R^d$. En una sexta realización, Z representa $-N(CO)-OR^d$. En una séptima realización, Z representa $-NS(O)_2R^d$. En una octava realización, Z representa $-N(R^d)$.

En una novena realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.
 15 Los valores típicos de Z de acuerdo con esta realización incluyen metileno ($-CH_2-$), (metil)metileno, etileno ($-CH_2CH_2-$), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de estas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto
 20 de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C_{1-4} disustituida, lineal o ramificada.

En una décima realización, Z representa carbonilo.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , arilo, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$.
 25

Un valor particular de Z es metileno.

30 Adecuadamente, R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo; $-S(O)_2(N-R^d)$ o $-CO_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})alquilaril (C_{1-6})-, heteroaril-heterocicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalquenil (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalquenil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-
 35 o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R^2 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u $-OR^a$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 40

En general, R^3 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi; $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$ o $-SO_2R^a$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R^3 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u $-OR^a$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 45

En general, R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi; $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$ o $-SO_2R^a$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi u $-OR^a$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 50

En general, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ u $-O(CO)-R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 55

En general, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ u $-O(CO)-R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 60

Adecuadamente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ u $-O(CO)-R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
 65

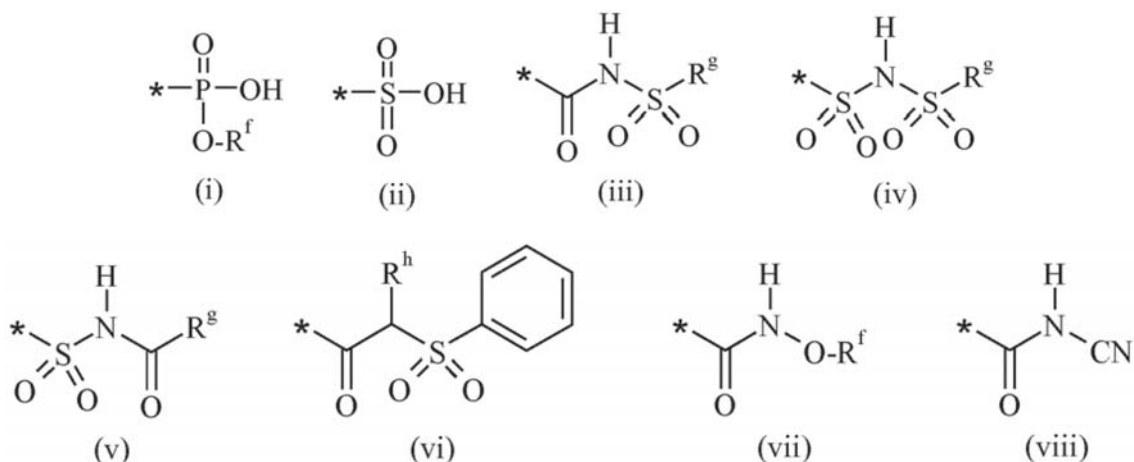
R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

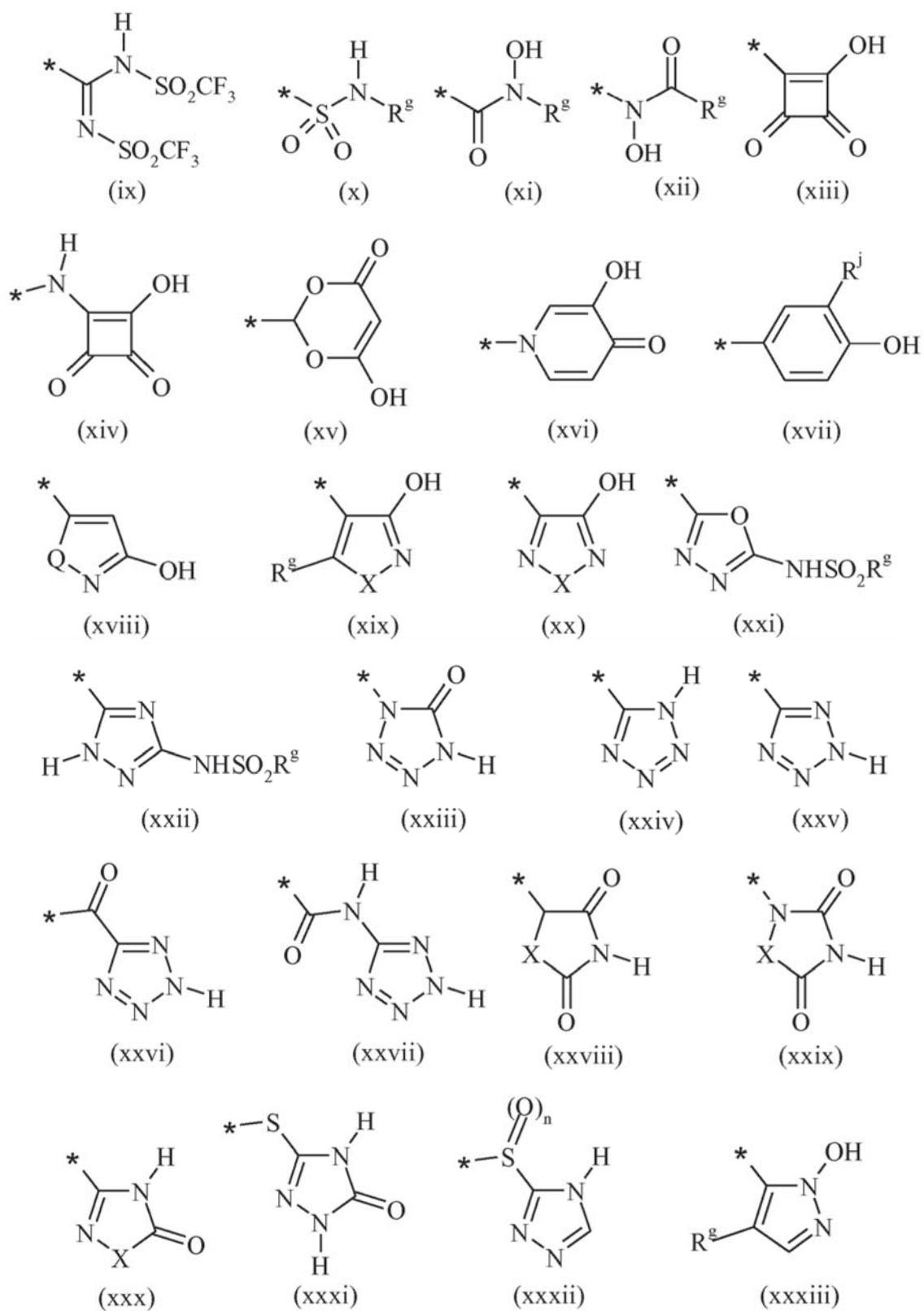
- 5 Como alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH.

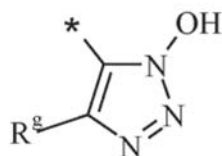
En general, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquilendioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxil)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxil)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxil)[cicloalquil (C₃₋₇)]alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo y heteroarilo. Un ejemplo adicional de sustituyentes incluye cicloalquilsulfonilo C₃₋₇.

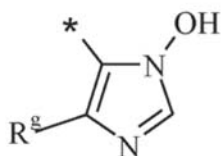
Mediante la expresión "resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico" se pretende cualquier grupo funcional, estructuralmente distinto de un resto de ácido carboxílico, que será reconocido como similar por un sistema biológico a, y por tanto capaz de imitar, un resto de ácido carboxílico, o será fácilmente convertible por un sistema biológico *in vivo* en un resto de ácido carboxílico. Una sinopsis de algunos isómeros de ácido carboxílico comunes se presenta por N.A. Meanwell en J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 (véanse, en particular, las Figuras 25 y 26). Un isómero de ácido carboxílico alternativo se describe por N Pemberton et al. en ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Los ejemplos típicos de restos de profármaco o isómero de ácido carboxílico adecuados representados por Ω incluyen los grupos funcionales de fórmula (i) a (xliii):



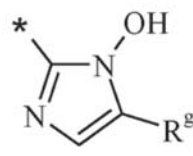




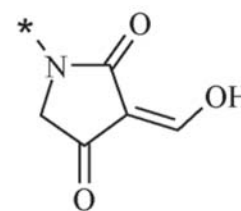
(xxxiv)



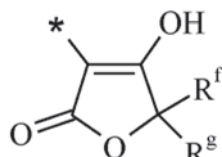
(xxxv)



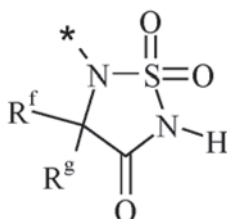
(xxxvi)



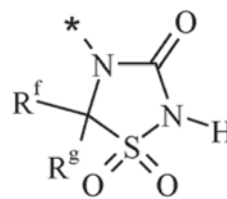
(xxxvii)



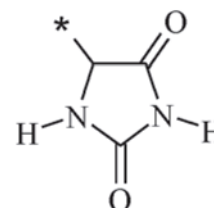
(xxxviii)



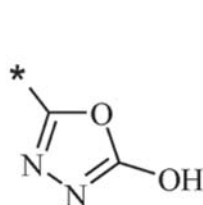
(xxxix)



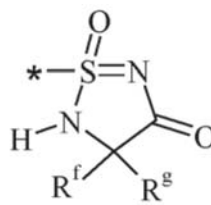
(xl)



(xli)



(xlii)



(xliii)

5

en la que

el asterisco (*) representa el sitio de unión al resto de la molécula; n es cero, 1 o 2;

10

X representa oxígeno o azufre;

R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH(OH)CH₂OH;

15

R^g representa alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃;

R^h representa hidrógeno, ciano o -CO₂R^d, en el que R^d es como se ha definido anteriormente; y

20

R^j representa hidrógeno o halógeno.

En una realización, n es cero. En otra realización, n es 1. En una realización adicional, n es 2.

En una realización, X representa oxígeno. En otra realización, X representa azufre.

25

En una realización, R^f representa hidrógeno. En otra realización, R^f representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R^f es -CH₂CH(OH)CH₂OH.

30

En una realización, R^g representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En otra realización, R^g representa trifluorometilo, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o -CF₂CF₃. En un primer aspecto de esa realización, R^g representa trifluorometilo. En un segundo aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CH₂F. En un tercer aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CHF₂. En un cuarto aspecto de esa realización, R^g representa -CH₂CF₃. En un quinto aspecto de esa realización, R^g representa -CF₂CF₃.

35

En una realización, R^h es hidrógeno. En otra realización, R^h representa ciano. En una realización adicional, R^h representa -CO₂R^d, especialmente metoxicarbonilo.

En una realización, R^j representa hidrógeno. En otra realización, R^j representa halógeno, especialmente cloro.

40

En una realización seleccionada, Ω representa tetrazolilo, especialmente un resto de tetrazolilo C-enlazado de fórmula (xxiv) o (xxv) como se ha representado anteriormente, en particular, un grupo de fórmula (xxiv), como se ha

representado anteriormente.

En otra realización, Ω representa alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-6} , es decir un resto de fórmula (iii) como se ha representado anteriormente, en el que R^9 representa alquilo C_{1-6} .

5 En otra realización, Ω representa alquilaminosulfonilo C_{1-6} , es decir, un resto de fórmula (x) como se ha representado anteriormente, en el que R^9 representa alquilo C_{1-6} .

10 En una realización adicional, Ω representa alquilcarbonilaminosulfonilo (C_{1-6}), es decir, un resto de fórmula (v) como se ha representado anteriormente, en el que R^9 representa alquilo C_{1-6} .

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxi, etilendioxi, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxil)-(metoxil)(metil)propilamino, (hidroxil) (metiltio) butilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, *N*-isopropilcarbonil-*N*-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, *N*-ciclopropilcarbonil-*N*-metilamino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *tert*-butoxycarbonilamino, metoxycarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, morfoliniletoxycarbonilo, etoxycarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo y triazolilo. Los ejemplos adicionales de un sustituyente particular incluyen ciclopropilsulfonilo y *tert*-butoxi.

35 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 incluyen flúor, hidroxilo, metilsulfonilo, metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxycarbonilo, metilsulfoximinilo, oxo, carboxi, acetilo, cloro, hidroxisopropilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, ciclopropilsulfonilo y *tert*-butoxi.

40 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 incluyen flúor, hidroxilo, metilsulfonilo, metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxycarbonilo, metilsulfoximinilo, oxo, carboxi y acetilo.

Normalmente, R^1 representa hidrógeno, halógeno, ciano o $-CO_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -arilo-, heteroaril-heterocicloalquil (C_{3-7} -), cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalquenil (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquilheteroaril C_{4-9} -, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalquenilheteroaril (C_{3-7} -), heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Adecuadamente, R^1 representa halógeno, ciano o $-CO_2R^d$; o alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C_{3-7} -), cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalquenil (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalquenil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En general, R^1 representa halógeno o ciano; o alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquenilo C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquilaril (C_{1-6} -), heteroaril-heterocicloalquil (C_{3-7} -), cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, cicloalquenil (C_{4-7})-heteroaril-, bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalquenil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Más generalmente, R^1 representa arilo, heterocicloalquenilo C_{3-7} , heteroarilo, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril- o bicicloalquil (C_{4-9})-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Oportunamente, R¹ representa arilo, heteroarilo o heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 En una primera realización, R¹ representa hidrógeno.

En una segunda realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo.

En una tercera realización, R¹ representa ciano.

10

En una cuarta realización, R¹ representa -CO₂R^d.

En una quinta realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa metilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido.

15

En una sexta realización, R¹ representa alquínilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido.

20

En una séptima realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una octava realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

25

En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa piridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida.

En una décima realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En un primer aspecto particular de esa realización, R¹ representa pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto particular de esa realización, R¹ representa piridinilo opcionalmente sustituido.

30

En una decimoprimer realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa opcionalmente sustituido piperazinilmetilfenil-.

35

En una duodécima realización, R¹ representa heteroaril (C₃₋₇)-heterocicloalquil- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

40

En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopentilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpiridinilo opcionalmente sustituido. En una decimocuarta realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

45

50

En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiranilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa

55

60

65

realización, R¹ representa opcionalmente sustituido tiomorfolinilpirimidinil-. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimonoveno aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanylpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimotercer aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidropiranilpiridinilo opcionalmente sustituido. En un vigesimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo. En un vigesimoquinto aspecto de esta realización, R¹ representa (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigesimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa (oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigesimoséptimo aspecto de esta realización, R¹ representa (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletilpirazolil- opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R¹ representa heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R¹ representa 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R¹ representa 3-oxa-8-azabicyclo-[3.2.1]octanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R¹ representa 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilmetilpirimidinil- opcionalmente sustituido.

En una vigesimoprimer realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R¹ representa bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R¹ representa bicicloalquenil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

Apropiadamente, R¹ representa hidrógeno, bromo, ciano o -CO₂R^d; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexil-pirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, bicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, bicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinil-piridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanylpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, pirrolidinil-pirimidinilo, tetrahidropiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, hexahidro[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanylpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanil-pirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Definitivamente, R¹ representa bromo, ciano, fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanylpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-

azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanilpirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, R¹ representa bromo, ciano, fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo o ciclopropilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

De manera ilustrativa, R¹ representa fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, biciclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, biciclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo o epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilideno C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo y heteroarilo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)-sulfonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalquilcarbonilo C₂₋₆, (hidroxio)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), oxo, carboxi, difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)-sulfonilo. Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalquilcarbonilo C₂₋₆, (hidroxio)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxioisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxicicloalquilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilideno, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(N-metil)sulfoximinilo y triazolilo.

Los ejemplos particulares adecuados de sustituyentes en R¹ incluyen cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxioisopropilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, acetilo, metoxicarbonilo, metilsulfoximinilo,

etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, difluorometilo, metilsulfonilo, *terc*-butoxi y ciclopropilsulfonilo.

Los ejemplos particulares de sustituyentes en R¹ incluyen cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, acetilo, metoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

En una realización particular, R¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹ está sustituido con hidroxiiisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

En una segunda realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con metilsulfonilo.

En una tercera realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfoximinilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un metilsulfoximinilo.

Los valores seleccionados de R¹ incluyen hidrógeno, bromo, ciano, -CO₂R^d, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutililo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (di-(trifluorometil))(hidroxil)fenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, cloropiridinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetyl-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxiiisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxiiisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino-piridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, isopropilpirimidinilo, fluoroisopropil-pirimidinilo, hidroxiiisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metilpiropirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxiisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxiiisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxiciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexil-pirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiridinilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)-(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)piperazinil(metil)piridinilo, metilpiperazinilpiridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinil-piridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanil-piridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, hidroxiazetidil-pirimidinilo, (hidroxil)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropirazinilpirimidinilo, hidroxitetrahidropirazinilpirimidinilo, (hidroxil)dioxidotetrahidropirazinilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, difluoropiperidinil-pirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(nitrometil)piperidinil-pirimidinilo, (hidroxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxil)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(hidroxil)-piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxil)(metoxil)-piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxil)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,

(metoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
(isopropil)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-
butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-
(hidroxi)metilpiperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
5 (carboxi)(metoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo,
etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo,
acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo,
hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo,
10 metilsulfonilpiperazinil-pirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo,
carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo,
trioxohexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo,
hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo,
carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo,
15 carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo,
(oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-
tiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo,
(etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletilpirazolilo, isopropilmetilpirazolilo, carboxi-3-
azabiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, carboxi-3-
20 azabiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-
azabiciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-
azabiciclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-2-oxa-5-azabiciclo-[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-
azabiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabiciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabiciclo-
[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-
25 azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-
azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabiciclo-
[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabiciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabiciclo-
[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabiciclo[3.3.1]-
30 nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabiciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo,
(carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-
azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-
triazaespiro[4,5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3,2-b]furanil-pirimidinil metilsulfoximinilfenilo, (metil)ciclobutildiol-
35 pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo. Los valores
adicionales de R¹ incluyen difluorociclobutanil-pirimidinilo, difluorometil-pirimidinilo, ciclopropil-pirimidinilo,
aminoisopropilpirimidinilo, (hidroxi)ciclopropil-pirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilpirimidinilo, (metil)ciclobutanodiol,
(hidroxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, (metil)ciclohexano-diol, (cloro)(metoxi)piridinilo, metilsulfinilfenilo,
ciclopropilsulfonil-fenilo, *terc*-butoxi-piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, piperazinil-2-ona-pirimidinilo, (metil)piridin-
40 2(1H)-ona, (fluoro)piridin-2(1H)-ona, (cloro)piridin-2(1H)-ona, metilcarboxi-3-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-
8-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]hetanilpirimidinilo.

Los valores adecuados de R¹ incluyen bromo, ciano, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, (di-
(trifluorometil))(hidroxi)fenilo, cloropiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo,
45 metoxipiridinilo, isopropoxipiridinilo, isopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo,
hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo,
piperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidil-pirimidinilo,
(hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, (*terc*-
butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, -hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo,
(hidroxi)dioxidotetrahidrotiopiranil)pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo,
50 (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo,
piperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo,
tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, 2-oxa-5-
azabiciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-
azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabiciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-
55 azabiciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabiciclo[3.3.1]-
nonanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilfenilo, (metil)ciclobutildiol-pirimidinilo,
(imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanilpirimidinilo, difluorociclobutanil-pirimidinilo,
difluorometilpirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, aminoisopropil-pirimidinilo, (hidroxi)ciclopropil-pirimidinilo,
60 (difluoro)(hidroxi)ciclobutil-pirimidinilo, (metil)ciclobutano-diol, (hidroxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, (metil)ciclohexano-
diol, (cloro)(metoxi)piridinilo, metilsulfinil-fenilo, ciclopropilsulfonil-fenilo, *terc*-butoxi-piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo,
piperazinil-2-ona-pirimidinilo, (metil)piridin-2(1H)-ona, (fluoro)piridin-2(1H)-ona, (cloro)piridin-2(1H)-ona, metilcarboxi-
3-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y 2,5-
diazabiciclo[2.2.1]hetanilpirimidinilo.

65 Los valores ilustrativos de R¹ incluyen bromo, ciano, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, (di-
(trifluorometil))(hidroxi)fenilo, cloropiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo,

metoxipiridinilo, isopropoxipiridinilo, isopropilpirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranoilpirimidinilo, -hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopiranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro[3,2-b]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilfenilo, (metil)ciclobutildiol-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

Normalmente, R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi; u -OR^a; o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcoxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etoxicarbonilo.

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa ciano. En una cuarta realización, R² representa nitro. En una quinta realización, R² representa hidroxil. En una sexta realización, R² representa trifluorometilo. En una séptima realización, R² representa trifluorometoxi. En una octava realización, R² representa -OR^a. En una novena realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo no sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o etilo monosustituido.

Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR^a, metilo y etoxicarboniletilo.

Los valores particulares de R² incluyen hidrógeno y flúor.

Normalmente, R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor.

En una tercera realización, R³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R³ representa metilo. En otro aspecto particular de esta realización, R³ representa etilo.

En una realización particular, R³ representa hidrógeno.

Normalmente, R⁴ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa flúor. En una tercera realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ representa metilo. En otro aspecto particular de esta realización, R⁴ representa etilo.

En una realización particular, R⁴ representa hidrógeno.

En general, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano, trifluorometilo; -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, trifluorometilo; -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a, O-(CO)-R^d o -NR^cC(O)R^d; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido. Normalmente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxil, halógeno, trifluorometilo; -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a u O-(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxil)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

En una primera realización, R^{5a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5a} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5a} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5a} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5a} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5a} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5a} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5a} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5a} representa -S(O)-R^a. En una decimoprimer realización, R^{5a} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5a} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5a} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5a} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, R^{5a} representa -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa metilo. En una decimoctava realización, R^{5a} representa un alquililo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5a} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R^{5a} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimer realización, R^{5a} representa un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R^{5a} representa ciano.

En general, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil-NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d u -O(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquililo C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a u O-(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxil)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiamino-carbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

En una primera realización, R^{5b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5b} representa hidroxilo. En una

tercera realización, R^{5b} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5b} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5b} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5b} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5b} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5b} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5b} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5b} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5b} representa -S(O)-R^a. En una decimoprimera realización, R^{5b} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5b} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5b} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5b} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5b} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5b} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5b} representa metilo. En una decimooctava realización, R^{5b} representa un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5b} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una vigésima realización, R^{5b} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R^{5b} representa un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una vigesimosegunda realización, R^{5b} representa ciano.

En particular, R^{5b} representa hidrógeno o metilo.

En una realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH.

En un aspecto de esta realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

En un segundo aspecto de esta realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un tiocarbonilo.

En otro aspecto de esta realización alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan -C=N-OH.

Los valores ilustrativos de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo, metoxi, piridinmetiloxi-, benciloxi, (metoxicarbonil)metiloxi-, (etiloxicarbonil)metiloxi-, (*tert*-butoxicarbonil)metiloxi-, (hidroxycarbonil)metiloxi y cianometiloxi.

Los valores seleccionados de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo y metoxi.

Los valores seleccionados de R^{5b} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo y metoxi.

En una realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En otra realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa alquilo C₁₋₄, preferentemente, metilo. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En general, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -NHS(O)₂R^e, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d)R^a u -O-(CO)-R^d; o alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

En una realización particular, R⁶ representa hidrógeno.

En una realización alternativa, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización alternativa, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo C₃₋₇. En un aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un dihidrobenzofurano. En un segundo aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un 3H-benzofuranona. En un tercer aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un dihidroisindol. En un cuarto aspecto particular de acuerdo con esta realización, R⁶ e Y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman una dihidroisindolona.

- Los ejemplos típicos de sustituyentes adecuados en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonylo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcocarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonylamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).
- Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonylo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxilo, metocarbonilo, etocarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, acetilaminometilo, metilsulfonylamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.
- 15 Adecuadamente, R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 20 Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆, oxo, ciano y alcocarbonilo C₂₋₆.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆ y oxo.
- 25 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.
- En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido. En un primer aspecto particular de esta realización, R^a representa metoxietilo. En un segundo aspecto particular de esta realización, R^a representa metocarbonilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a representa etocarbonilo. En un cuarto aspecto de esta realización, R^a representa *tert*-butoxicarbonilo. En un quinto aspecto de esta realización, R^a representa carboxi-metilo. En otra realización, R^a representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^a representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa arilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, idealmente arilalquilo (C₁₋₆) sin sustituir, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R^a representa heteroarilalquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, por ejemplo dioxoisoindolilpropilo o piridinil-metilo. En una realización adicional, R^a representa cicloalquilo C₃₋₇. En otra realización adicional, R^a representa heterocicloalquilo C₃₋₇.
- 30 Los valores ilustrativos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo, dioxoisoindolilpropilo, piridinilmetilo, metocarbonilmetilo, carboximetilo, etocarbonilmetilo y *tert*-butoxi-carbonilmetilo.
- Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.
- 45 En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 50 Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquil C₃₋₇alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- 55 De manera ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 60 Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, n-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 65

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcoxicarbonilo C₂₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆) y alcoxicarbonilamino C₂₋₆.

- 5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 15 Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

- 20 Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquilcarbonilo C₂₋₆ y alcoxicarbonilo C₂₋₆.

- 25 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo.

- 30 Adecuadamente, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, en particular metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 Como alternativa, el resto -NR^bR^c puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo, homopiperazín-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo o (dioxo)tiazinan-4-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 40 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

- 45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen metilo, metilsulfinilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxi, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

- 50 Los valores específicos del resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxil)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil-azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo-isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo, oxohomopiperazín-1-ilo, (imino)(oxo)tiazinan-4-ilo, (oxo)tiazinan-4-ilo y (dioxo)tiazinan-4-ilo.

Adecuadamente, R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 60 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 65 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R^d incluyen flúor, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

5 En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa idealmente alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo.

10 En otra realización, R^d representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de esa realización, R^d representa arilo disustituido, por ejemplo, dimetoxifenilo.

15 En una realización adicional, R^d representa heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

20 En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

25 Los ejemplos seleccionados de valores específicos para R^d incluyen hidrógeno, metilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clorotienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

Los ejemplos particulares de valores seleccionados para R^d incluyen hidrógeno y metilo.

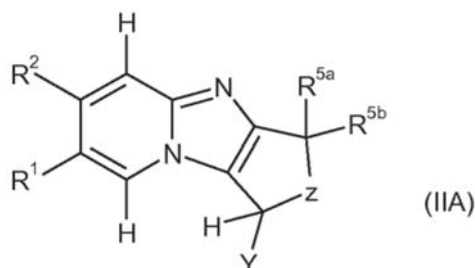
Adecuadamente, R^e representa alquilo C₁₋₆ o arilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^e incluyen alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

35 En una realización, R^e representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, idealmente alquilo C₁₋₆ no sustituido, por ejemplo, metilo o propilo, especialmente metilo. En otra realización, R^e representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^e representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de esa realización, R^e representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En una realización adicional, R^e representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los valores seleccionados de R^e incluyen metilo, propilo y metilfenilo.

40 Una subclase de compuestos de acuerdo con la divulgación se representa por los compuestos de fórmula (IIA) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



45 en la que

50 R¹ representa halógeno o ciano; o alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilaril (C₁₋₆)-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalqueno (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalqueno (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

55 R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o ciano; o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Z representa un átomo de oxígeno un átomo de azufre; o -S(O), -N(R^d); o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.

R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano o trifluorometilo; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)₂R^d, -O(CO)-R^d; alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o C=N-OH; e

Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R¹, R², R^{5a} y R^{5b} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-oxi, alquilendioxo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, aminoalquilo (C₁₋₆), alquil C₁₋₆-amino, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxiamino C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxilo)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxilo)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxilo)[cicloalquil (C₃₋₇)]alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, alquil (C₂₋₆)-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquencilcarbonilamino C₃₋₆, bis[alquencilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[cicloalquilcarbonil (C₃₋₇)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilamino (C₁₋₆), alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo (C₃₋₇), fenilcarbonilo, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)]alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo y heteroarilo. Un ejemplo adicional de sustituyentes incluye cicloalquilsulfonilo C₃₋₇.

Los ejemplos de sustituyentes particulares en R¹, R², R^{5a} y R^{5b} incluyen flúor, cloro, bromo, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilendioxo, etilendioxo, metoximetilo, metoxietilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxilo)(metil)propilamino, metoxiamino, metoxietilamino, (hidroxilo)-(metoxi)(metil)propilamino, (hidroxilo) (metiltio) butilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxilo)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-isopropilcarbonil-N-metilamino, acetilaminometilo, etenilcarbonilamino, bis(etenilcarbonil)amino, N-ciclopropilcarbonil-N-metilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, metoxicarboniletilamino, etilaminocarbonilamino, butilaminocarbonilamino, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboximetil)-N-metilamino, N-(carboxietil)-N-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, isopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, fenilcarbonilo, acetoxiisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales de un sustituyente particular incluyen ciclopropilsulfonilo y *tert*-butoxi.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹, R², R^{5b} y R⁶ incluyen flúor, hidroxilo, metil-sulfonilo, metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxicarbonilo, metilsulfoximinilo, oxo, carboxi, acetilo, cloro, hidroxisopropilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo y *tert*-butoxi.

En general, R¹ representa alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalqueno C₃₋₇, heteroarilo,

heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-arilo-, heteroaril-heterocicloalquil (C₃₋₇)-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril-, bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-, heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa arilo, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- o bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Normalmente, R¹ representa arilo, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilo o heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

A continuación, se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIA) desvelados en el presente documento.

En una primera realización, R¹ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹ representa bromo. En una segunda realización, R¹ representa ciano. En una tercera realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa metilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esa realización, R¹ representa etilo opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R¹ representa alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa butinilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido. En una sexta realización, R¹ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una séptima realización, R¹ representa heterocicloalquenilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ representa piridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida.

En una octava realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En aspectos seleccionados de esa realización, R¹ representa benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En un primer aspecto particular de esa realización, R¹ representa pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto particular de esa realización, R¹ representa piridinilo opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-aril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilmetilfenil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa opcionalmente sustituido piperazinilmetilfenil-.

En una décima realización, R¹ representa heteroaril (C₃₋₇)-heterocicloalquil- opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹ representa piridinilpiperazinil- opcionalmente sustituido.

En una decimoprimer realización, R¹ representa cicloalquilheteroaril C₃₋₇- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazolil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclobutilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclohexilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa ciclopropilpiridinilo opcionalmente sustituido.

En una duodécima realización, R¹ representa cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-heteroaril-.

En una decimotercera realización, R¹ representa cicloalquenil (C₄₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimocuarta realización, R¹ representa bicicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimoquinta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidropiraniilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto de esa realización, R¹ representa tiomorfolinilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un séptimo aspecto de esa realización, R¹ representa diazapanilpiridinil- opcionalmente sustituido. En un octavo aspecto de esa realización, R¹ representa oxetanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un noveno aspecto de esa realización, R¹ representa azetidilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un décimo aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidrofuranoilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa pirrolidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosegundo aspecto de esa

realización, R¹ representa tetrahidropiraniipirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimotercer aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa piperazinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimoquinto aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimosexto aspecto de esa
 5 realización, R¹ representa opcionalmente sustituido tiomorfolinilpirimidinil-. En un decimoséptimo aspecto de esa realización, R¹ representa azepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un decimooctavo aspecto de esa realización, R¹ representa diazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigésimo aspecto de esa realización, R¹ representa tiadiazepanilpirimidinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimoprimer aspecto de esa realización, R¹ representa
 10 oxetanilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimosegundo aspecto de esa realización, R¹ representa piperidinilpirazinil- opcionalmente sustituido. En un vigesimotercer aspecto de esta realización, R¹ representa tetrahidropiraniipiridinilo opcionalmente sustituido. En un vigesimocuarto aspecto de esa realización, R¹ representa tetrahidro-tiopiraniipirimidinilo. En un vigesimoquinto aspecto, R¹ representa (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo. En un vigesimosexto aspecto de esa realización, R¹ representa (oxo)tiazinanil-pirimidinilo. En un vigesimoséptimo aspecto
 15 de esa realización, R¹ representa un (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

En una decimosexta realización, R¹ representa heterocicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R¹ representa morfolinilmetiltienil- opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R¹ representa morfoliniletipirazolil- opcionalmente sustituido.
 20

En una decimoséptima realización, R¹ representa heterocicloalquenil (C₃₋₇)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una decimooctava realización, R¹ representa heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R¹ representa 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R¹ representa 3-oxa-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R¹ representa 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanil-pirimidinilo
 25 opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

30 En una decimonovena realización, R¹ representa espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R¹ representa bicycloalquil (C₄₋₉)-heteroaril- opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R¹ representa bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo opcionalmente sustituido.

35 Apropiadamente, R¹ representa bromo, ciano; o etilo, butinilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, quinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, ciclohexilpirazolilo, ciclohexilpiridinilo, ciclopropilpirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopentilpirimidinilo, ciclohexilpirimidinilo, ciclohexilpirazinilo, ciclohexilmetilpirimidinilo, ciclohexenilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclohexenilpirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, bicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, bicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, tetrahidropiraniipiridinilo, tetrahidro-tiopiraniipirimidinilo, piperidinilpiridinilo, piperazinil-piridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinilpiridinilo, diazepanilpiridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahydrofuranilpirimidinilo, pirrolidinil-pirimidinilo, tetrahidropiraniipirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo,
 40 hexahidro[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, azepanilpirimidinilo, oxazepanilpirimidinilo, diazepanilpirimidinilo, tiadiazepanilpirimidinilo, oxetanilpirazinilo, piperidinilpirazinilo, morfolinilmetiltienilo, morfoliniletipirazolilo, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilpiridinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpiridazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, 5-azaespiro[2,4]heptanil-pirimidinilo, 2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, 2,4,8-triazaespiro[4,5]decanil-pirimidinilo, 3,6-epimino-furo [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, que puede estar
 50 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 Definitivamente, R¹ representa bromo, ciano, fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiraniipiridinilo, tetrahidro-tiopiraniipirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahydrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epimino-furo [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo,
 65

ciclopropilpirimidinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adecuadamente, R¹ representa bromo, ciano, fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenilpirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo o ciclopropilpirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R¹ representa 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanil-pirimidinilo o piridin-2(1H)-ona, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. De manera ilustrativa, R¹ representa fenilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, ciclobutilpirimidinilo, ciclopropilpiridinilo, bicyclo[3.1.0]hexanil-pirimidinilo, bicyclo[3.1.0]hexenil-pirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, tetrahidro-tiopiranilpirimidinilo, piperazinil-piridinilo, oxetanilpirimidinilo, azetidilpirimidinilo, tetrahidrofuranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, piperazinil-pirimidinilo, morfolinil-pirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo o (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenoilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquil (C₁₋₆)-sulfonil]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquil-carbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonilmetilidenilo C₂₋₆, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)sulfonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcarbonilo C₂₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), oxo, carboxi, difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)sulfonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, (hidroxilo)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfonilmetilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, N-(hidroxietil)-N-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(carboxietil)-N-(metil)amino, carboxicicloalquilo, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(N-metil)sulfoximinilo.

Los ejemplos particulares adecuados de sustituyentes en R¹ incluyen cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, metilsulfonilo, oxo, amino, acetilo, metoxicarbonilo, metilsulfoximinilo,

etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, difluorometilo, metilsulfonilo, *terc*-butoxi y ciclopropilsulfonilo. Los ejemplos particulares de sustituyentes en R¹ incluyen cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxí, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, metilsulfonilo, metilsulfoximinilo, oxo, amino, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

5 En una realización particular, R¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹ está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxi-prop-2-ilo.

10 En una realización particular, R¹ está sustituido con hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹ está sustituido con hidroxisopropilo, especialmente 2-hidroxi-prop-2-ilo.

En una segunda realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con metilsulfonilo.

15 En una tercera realización particular, R¹ está sustituido con un halógeno. En un aspecto de esta realización, R¹ está sustituido con un flúor.

En una cuarta realización particular, R¹ está sustituido con alquilsulfoximinilo (C₁₋₆). En un aspecto de esta realización particular, R¹ está sustituido con metilsulfoximinilo.

20 Los valores seleccionados de R¹ incluyen bromo, ciano, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, hidroxibutinilo, clorofenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, aminometilfenilo, aminoisopropilfenilo, acetilaminometilfenilo, acetilfenilo, metoxicarbonilfenilo, aminocarbonilfenilo, aminosulfonilfenilo, acetilaminosulfonilfenilo, (di-(trifluorometil))(hidroxi)fenilo, (metoxicarbonil)(metil)pirrolidinilo, cloropiridinilo, oxopiperidinilo, etoxicarbonilpiperidinilo, metilsulfonilpiperazinilo, morfolinilo, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, metoxicarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, (metil)[*N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino]pirazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, hidroxisopropiltiazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, piridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, fluoro-piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, dimetilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, etenilpiridinilo, hidroxisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, isopropoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, metilsulfonilpiridinilo, metilsulfonilmetilpiridinilo, oxopiridinilo, (metil)(oxo)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, aminopiridinilo, metilaminopiridinilo, dimetil-aminopiridinilo, metoxietilaminopiridinilo, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino-piridinilo, metilsulfonilaminopiridinilo, [bis(metilsulfonil)amino]piridinilo, carboxipiridinilo, quinolinilo, hidroxipiridazinilo, pirimidinilo, isopropilpirimidinilo, fluoroisopropil-pirimidinilo, hidroxisopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, carboxiciclobutiloxi-pirimidinilo, metiltiopirimidinilo, metilsulfonilpirimidinilo, oxopirimidinilo, aminopirimidinilo, dimetilaminopirimidinilo, metoxietilaminopirimidinilo, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)aminopirimidinilo, carboxiciclopentilaminopirimidinilo, carboxiciclopropilmetilaminopirimidinilo, acetoxisopropilpirimidinilo, etoxicarboniletilpirimidinilo, hidroxipirazinilo, hidroxisopropilpirazinilo, pirrolidinilmetilfenilo, piperazinilmetilfenilo, piridinilpiperazinilo, carboxiciclohexilpirazolilo, carboxiciclohexilpiridinilo, fluorometilciclopropilpirimidinilo, acetilaminometilciclopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxi-ciclopentilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirimidinilo, (carboxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)ciclohexilpirimidinilo, carboximetilciclohexil-pirimidinilo, etoxicarbonilciclohexilpirimidinilo, (metoxicarbonil)(metil)-ciclohexilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(metil)ciclohexilpirimidinilo, carboxiciclohexilpirazinilo, carboxiciclohexilmetilpirimidinilo, carboxiciclohexenilpiridinilo, carboxiciclohexenilpirimidinilo, etoxicarbonilciclohexenilpirimidinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonilbiciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, carboxibiciclo[4.1.0]heptanil-pirimidinilo, carboxibiciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, pirrolidinilpiridinilo, hidroxipirrolidinilpiridinilo, hidroxitetrahidropiranilpiridinilo, piperidinilpiridinilo, acetilpiperidinilpiridinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpiridinilo, [(carboxi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinilo, [(carboxi)(metil)piperidinil](cloro)piridinilo, piperazinilpiridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, cianoetilpiperazinilpiridinilo, trifluoroetilpiperazinilpiridinilo, metilsulfonilpiperazinilpiridinilo, metilsulfoniletilpiperazinilpiridinilo, oxopiperazinilpiridinilo, acetilpiperazinilpiridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, metilpiperazinilpiridinilo, carboximetilpiperazinilpiridinilo, carboxietilpiperazinilpiridinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilpiridinilo, etoxicarboniletilpiperazinilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, tiomorfolinil-piridinilo, (*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, oxotiomorfolinilpiridinilo, dioxotiomorfolinilpiridinilo, oxodiazepanil-piridinilo, fluoroacetanilpirimidinilo, hidroxioetanilpirimidinilo, hidroxiazetidil-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, carboxiazetidil-pirimidinilo, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, tetrazolilazetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, hidroxipirrolidinilpirimidinilo, carboxipirrolidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilpirimidinilo, carboximetilpirrolidinilpirimidinilo, etoxicarbonilpirrolidinilpirimidinilo, fluorotetrahidropiranilpirimidinilo, hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidropiranil-pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, difluoropiperidinil-pirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(nitrometil)piperidinil-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinilo, (hidroximetil)(metil)piperidinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperidinilpirimidinilo, oxopiperidinilpirimidinilo, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinilo, carboxipiperidinilpirimidinilo, (carboxi)(fluoro)piperidinilpirimidinilo,

(carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(etil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroxi)-piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxi)piperidinilpirimidinilo, (amino)(carboxi)piperidinilpirimidinilo, carboximetilpiperidinilpirimidinilo, metoxycarbonilpiperidinilpirimidinilo, etoxycarbonilpiperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinilo, (metoxycarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etil)(metoxycarbonil)piperidinilpirimidinilo, (isopropil)(metoxycarbonil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinilo, (n-butoxicarbonil)(metil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinilo, (etoxicarbonil)(hidroximetil)piperidinilpirimidinilo, (metoxi)(metoxycarbonil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metoxycarbonil)piperidinilpirimidinilo, (metil)-(morfoliniletoxicarbonil)piperidinilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilpiperidinilpirimidinilo, metilsulfonilaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, acetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, metoxiaminocarbonilpiperidinilpirimidinilo, tetrazolilpiperidinilpirimidinilo, hidroxioxadiazolilpiperidinilpirimidinilo, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinilo, oxopiperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, carboxietilpiperazinilpirimidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinilo, trioxohexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, dimetilmorfolinilpirimidinilo, hidroximetilmorfolinilpirimidinilo, carboximorfolinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)morfolinilpirimidinilo, carboximetilmorfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxotiomorfolinilpirimidinilo, carboxiazepanilpirimidinilo, carboxioxazepanil-pirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, (oxodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinilo, (oxodiazepanil)(metoxi)pirimidinilo, (metil)(oxo)diazepanilpirimidinilo, dioxo-tiadiazepanilpirimidinilo, hidroxioxetanilpirazinilo, (carboxi)(metil)piperidinil-pirazinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilpirazinilo, morfolinilmetilpirazolo, morfoliniletilpirazolo, isopropilmetilpirazolo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, metoxycarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo[3.1.0]hexanilpirimidinilo, 2-oxa-5-carboxi-2-oxa-5-azabicciclo-[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpiridinilo, carboxi-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, metoxycarbonil-3-azabicciclo[4.1.0]heptanilpirimidinilo, etoxicarbonil-3-azabicciclo-[4.1.0]heptanilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicciclo[2.2.2]octanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, metoxicarbonil-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicciclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, carboxi-3-oxa-7-azabicciclo[3.3.1]nonanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro[2,3]hexanilpirimidinilo, carboxi-5-azaespiro [2,4]heptanil-pirimidinilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanil-pirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpirimidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanil-pirimidinilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilpirimidinilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, (metil)ciclobutildiolpirimidinilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo. Los valores adicionales de R¹ incluyen difluorociclobutanil-pirimidinilo, difluorometil-pirimidinilo, ciclopropil-pirimidinilo, aminoisopropil-pirimidinilo, (hidroxi)ciclopropil-pirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutil-pirimidinilo, ((metil)ciclobutano-diol)-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, ((metil)ciclohexano-diol)-pirimidinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, metilsulfonil-fenilo, ciclopropilsulfonil-fenilo, *tert*-butoxi-piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, piperazinil-2-ona-pirimidinilo, (metil)piridin-2(1H)-ona, (fluoro)piridin-2(1H)-ona, (cloro)piridin-2(1H)-ona, metilcarboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y 2,5-diazabicciclo[2.2.1]hetanilpirimidinilo.

Los valores adecuados de R¹ incluyen bromo, ciano, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, (di-trifluorometil)(hidroxi)fenilo, cloropiridinilo, tetrahidropiranilpiridinilo, hidroxiiisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, isopropoxipiridinilo, isopropilpirimidinilo, hidroxiiisopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxibicciclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibicciclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidil-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranoilpirimidinilo, -hidroxitetrahidropiranilpirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopianil)pirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, 2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicciclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicciclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicciclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicciclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilfenilo, (metil)ciclobutildiol-pirimidinilo, (imino)(oxo)tiazinanilpirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo, difluorociclobutanil-pirimidinilo, difluorometilpirimidinilo, ciclopropil-pirimidinilo, aminoisopropil-pirimidinilo, (hidroxi)ciclopropil-pirimidinilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutil-pirimidinilo, ((metil)ciclobutano-diol)-pirimidinilo, (hidroxi)(metil)ciclohexil-pirimidinilo, ((metil)ciclohexano-diol)-pirimidinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, metilsulfonil-fenilo, ciclopropilsulfonil-fenilo, *tert*-butoxi-piridinilo, metilsulfoximinilpiridinilo, piperazinil-2-ona-pirimidinilo, (metil)piridin-2(1H)-ona, (fluoro)piridin-2(1H)-ona,

(cloro)piridin-2(1H)-ona, metilcarboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hetanilpirimidinilo.

Los valores ilustrativos de R¹ incluyen bromo, ciano, (metilsulfonil)metilfenilo, (metilsulfonil)etilfenilo, (di-
 5 (trifluorometil))(hidroxi)fenilo, cloropiridinilo, tetrahidropiranylpiridinilo, hidroxiisopropilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, metoxipiridinilo, isopropoxipiridinilo, isopropilpirimidinilo, hidroxiisopropilpirimidinilo, hidroximetilpirimidinilo, hidroxiciclobutilpirimidinilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilpiridinilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexenilpiridinilo, piperazinilpiridinilo, (*tert*-butoxicarbonil)-3,6-dihidropiridina, hidroxioxetanilpirimidinilo, hidroxiazetidilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)azetidilpirimidinilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidilpirimidinilo, (*tert*-
 10 butoxicarbonil)(hidroxi)azetidilpirimidinilo, hidroxitetrahidrofuranilpirimidinilo, -hidroxitetrahidropiranylpirimidinilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopyranilpirimidinilo, piperidinilpirimidinilo, (ciano)(metil)piperidinilpirimidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilpirimidinilo, acetilpiperidinilpirimidinilo, piperazinilpirimidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilpirimidinilo, morfolinilpirimidinilo, tiomorfolinilpirimidinilo, oxo-tiomorfolinilpirimidinilo, dioxo-tiomorfolinilpirimidinilo, oxodiazepanilpirimidinilo, 2-oxa-5-
 15 azabicyclo[2.2.1]heptanilpirimidinilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-carboxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilpirimidinilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilpirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilpirimidinilo, 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanil-pirimidinilo, metilsulfoximinilfenilo, (imino)(oxo)tiazinanil-pirimidinilo, (oxo)tiazinanil-pirimidinilo y (dioxo)tiazinanil-pirimidinilo.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R² incluyen alcóxicarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R² incluyen etóxicarbonilo.

En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un
 25 aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R² representa metilo no sustituido. En otro aspecto de esa realización, R² representa etilo no sustituido. En un aspecto adicional de esa realización, R² representa metilo monosustituido o
 30 etilo monosustituido. En una quinta realización, R² representa ciano.

Los valores típicos de R² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo y etóxicarboniletilo.

Los valores particulares de R² incluyen hidrógeno y flúor.

En una primera realización, Z representa un átomo de oxígeno. En una segunda realización, Z representa un átomo
 35 de azufre. En una tercera realización, Z representa -S(O). En una cuarta realización, Z representa -N(R^d). En un aspecto de esta realización, X representa -NH.

En una quinta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada.
 Los valores típicos de Z de acuerdo con esta realización incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de estas cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. En un aspecto de
 40 esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ no sustituida, lineal o ramificada. En un segundo aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ monosustituida, lineal o ramificada. En un tercer aspecto de esta realización, Z representa una cadena de alquileo C₁₋₄ disustituida, lineal o ramificada. En un aspecto particular de esta realización, Z representa un metileno no sustituido.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alquileo que puede estar presente en un compuesto de acuerdo
 50 con la invención incluyen halógeno, hidroxí, oxo, alcóxi C₁₋₆, arilo, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -S(O)(N-R^d)R^a o -SO₂NR^bR^c.

Los valores particulares de Z incluyen metileno, -S(O), oxígeno y azufre.

En una realización específica, Z es metileno.

Adecuadamente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxí, halógeno, trifluorometilo; -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a, O-(CO)-R^d o -NR^cC(O)R^d; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

Normalmente, R^{5a} representa hidrógeno, hidroxí, halógeno o trifluorometilo; o -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a u O-(CO)-R^d; o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 65 independientemente entre halógeno, hidroxí, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloalcóxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxí)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi.

Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R^{5a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, fluorometilo, fluoroisopropilo, ciano, cianoetilo, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, isopropilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metilitio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, acetilaminometilo, metilsulfonilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, *N*-(carboxietil)-*N*-(metil)amino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, formilo, acetilo, acetoxisopropilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, morfoliniletoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilidenilo, metilsulfonilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

En una primera realización, R^{5a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5a} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5a} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5a} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5a} representa -NR^bR^c. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa -NH₂. En una sexta realización, R^{5a} representa -NR^cC(O)R^d. En una séptima realización, R^{5a} representa -C(O)-NR^cR^d. En una octava realización, R^{5a} representa -NHS(O)₂R^e. En una novena realización, R^{5a} representa -S-R^a. En una décima realización, R^{5a} representa -S(O)-R^a. En una decimoprimera realización, R^{5a} representa -S(O)₂R^a. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -S(O)₂-CH₃. En una duodécima realización, R^{5a} representa -S(O)(N-R^d)R^a. En una decimotercera realización, R^{5a} representa -S(O)₂(N-R^d). En una decimocuarta realización, R^{5a} representa -OR^a. En un aspecto de esta realización, R^a es un alquilo C₁₋₆. En un segundo aspecto de esta realización, R^a es un arilo. En un tercer aspecto de esta realización, R^a es un heteroarilo. En una decimoquinta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-R^d. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa -O-(CO)-CH₃. En una decimosexta realización, -C(O)-OR^d. En una decimoséptima realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^{5a} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} representa metilo. En una decimooctava realización, R^{5a} representa un alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido. En una decimonovena realización, R^{5a} representa un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una vigésima realización, R^{5a} representa un arilo opcionalmente sustituido. En una vigesimoprimera realización, R^{5a} representa un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

En una vigesimosegunda realización, R^{5a} representa ciano.

Normalmente, R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. alcoxi C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido.

En una primera realización, R^{5b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5b} representa hidroxilo. En una tercera realización, R^{5b} representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R^{5a} representa flúor. En una cuarta realización, R^{5b} representa trifluorometilo. En una quinta realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En un aspecto de esa realización, R^{5b} es metilo. En una sexta realización, R^{5b} representa ciano.

Los valores particulares de R^{5b} incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo.

En una segunda realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un tiocarbonilo.

En una tercera realización alternativa particular, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan -C=N-OH.

Los valores ilustrativos de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -O-(CO)-CH₃, metilo, metoxi, piridinmetiloxi-, benciloxi, (metoxicarbonil)metiloxi-, (etiloxicarbonil)metiloxi-, (*tert*-butoxicarbonil)metiloxi-, (hidroxicarbonil)metiloxi y cianometiloxi.

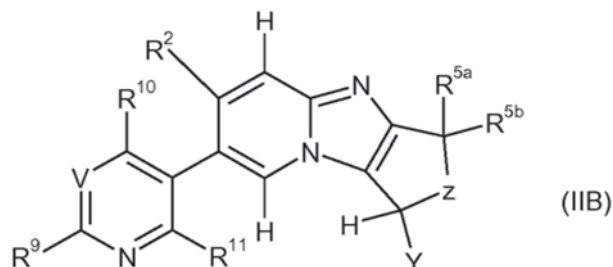
Los valores seleccionados de R^{5a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -CO₂-CH₃, metilo y metoxi.

Los valores seleccionados de R^{5b} incluyen hidrógeno, hidroxilo, flúor, trifluorometilo y metilo.

En una realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

En otra realización particular, R^{5a} es como se ha definido anteriormente y R^{5b} representa alquilo C_{1-4} , preferentemente, metilo. En un aspecto particular de esta realización, R^{5a} es hidroxilo.

Un subgrupo particular de los compuestos de fórmula (IIA) anterior se representa mediante los compuestos de fórmula (IIB) y N -óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



10 en la que

V representa C- R^{12} o N;

15 R^9 representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), ciano, cianoalquilo (C_{1-6}), nitroalquilo (C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C_{2-6} , hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C_{3-7}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), oxo, amino, amino-
 20 alquilo (C_{1-6}), alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[hidroxialquil (C_{1-6})]amino, alquilcarbonilamino (C_{2-6})-alquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilamino C_{1-6} , N -[alquil (C_{1-6})]- N -[alquilsulfonil (C_{1-6})]amino, bis[alquilsulfonil (C_{1-6})]amino, N -[alquil (C_{1-6})]- N -[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquil (C_{3-7})-
 25 amino, carboxicicloalquil (C_{3-7})alquilamino (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , alquil-carbonilo (C_{2-6})alquilo (C_{1-6}), carboxi, carboxialquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilo C_{2-6} , alcoxycarbonil C_{2-6} alquilo (C_{1-6}), morfolinil-alcoxycarbonilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilmetilidenilo C_{2-6} , aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C_{1-6}) o [alquil (C_{1-6})]- N -[alquil (C_{1-6})]sulfoximinilo; o R^9 representa cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), cicloalqueno (C_{4-7}), bicicloalquilo (C_{4-9}), bicicloalqueno (C_{4-9}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7})alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}), espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^9 representa alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-7}) o difluorometilo.

30 R^{10} y R^{11} representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo; o $-NR^bR^c$, $-OR^a$; alquilo C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6} .

R^{12} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

35 Z, Y, R^2 , R^{5a} y R^{5b} son como se han definido anteriormente.

A continuación, se exponen realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (IIB) desvelados en el presente documento.

40 En una realización, V representa C- R^{12} . En otra realización, V representa N.

Normalmente, R^9 representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, alquenilo C_{2-6} , hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C_{3-7}), alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})alquilamino (C_{1-6}), N -[alquil (C_{1-6})]- N -[hidroxialquil (C_{1-6})]-amino, N -[alquil (C_{1-6})]- N -[carboxialquil (C_{1-6})]amino, carboxicicloalquilamino (C_{3-7}), carboxicicloalquil (C_{3-7})alquilamino (C_{1-6}), alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilcarbonilo (C_{2-6})alquilo (C_{1-6}), carboxi, morfolinil-alcoxycarbonilo (C_{1-6}), alcoxycarbonil C_{2-6} alquilo (C_{1-6}), alcoxycarbonilmetilidenilo C_{2-6} , dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}); o R^9 representa cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), cicloalqueno (C_{4-7}), bicicloalquilo (C_{4-9}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}), espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}), bicicloalqueno (C_{4-9}) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^9 representa, aminocarbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-7}) o difluorometilo.

50 Normalmente, R^9 representa halógeno, hidroxialquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}); o R^9 representa cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno (C_{4-7}), bicicloalquilo (C_{4-9}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o bicicloalqueno (C_{4-9}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^9 representa alcoxi C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-7}) o difluorometilo. De manera adecuada, R^9 representa halógeno, hidroxialquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonil (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}); o R^9 representa cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno (C_{4-7}), bicicloalquilo (C_{4-9}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o bicicloalqueno (C_{4-9}),

cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un valor típico es ciclohexilmetilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo cicloalquenilo (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo bicicloalquenilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, un valor típico es biciclo[3.1.0]hexenilo.

Cuando R⁹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano o (dioxo)tiazinano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo heterocicloalquenilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido o 3,6-dihidropiridina.

Cuando R⁹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonanilo, 3,6-epimino[3,2b]-furanilo, 3,7-dioxa-9-diazabicyclo[3.3.1]nonanilo y 2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2,3]hexanilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilo, 2-azaespiro[3,3]-heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4,5]-decanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Cuando R⁹ representa un heteroarilo opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen triazolilo y (metil)triazolilo.

Cuando R⁹ representa un alquilsulfino C₁₋₆, los valores típicos incluyen metilsulfino.

Cuando R⁹ representa cicloalquilsulfonilo (C₃₋₇), los valores típicos incluyen ciclopropilsulfonilo. De manera ilustrativa, R⁹ representa hidrógeno, isopropilo, isopropilmetilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, carboxi-ciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilamino, *N*-[carboxietil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino o etoxicarboniletilo; o R⁹ representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.2]-octanilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, tetrahidro-tiopirano, piperidino, piperazino, hexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 5-azaespiro[2,3]hexanilo, 5-azaespiro[2,4]heptanilo, 2-azaespiro-[3,3]heptanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo, epiminofuro [3,2-b]furanilo, (imino)(oxo)tiazinano, (oxo)tiazinano o (dioxo)tiazinano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, R⁹ representa difluorometilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, aminosulfonilo, *tert*-butoxi, ciclopropilsulfonilo, metilsulfino o metilsulfoximino; o 2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido,

Adecuadamente, R⁹ representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, metoxi, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexenilo, tetrahidropirano, tiopirano, piperazino, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-

azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo, epiminofuro[3,2-b]furanilo; o R⁹ representa difluorometilo, hidroxisopropilo, fluoroisopropilo, aminoisopropilo, aminosulfonilo, *terc*-butoxi, metilsulfonilo, ciclopropilmetilsulfonilo, metilsulfonilo o metilsulfoximinilo; o 2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido.

- 5 Oportunamente, R⁹ representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, bicyclo[3.1.0]hexanilo, bicyclo[3.1.0]hexenilo, tetrahidropirano, tiopirano, piperazino, oxetano, azetidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanil-pirimidinilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo o epiminofuro [3,2-b]furanilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Los ejemplos de sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, ciano-alquilo (C₁₋₆), nitro, nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, trifluoroetilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, morfolinil-alcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, amino-carbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) y [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]-sulfoximinilo.

20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆ oxo y carboxi.

25 Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, fluorometilo, cloro, bromo, ciano, cianometilo, cianoetilo, nitro, nitrometilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, oxo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, acetil-aminometilo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *terc*-butoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, morfolinil-etoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, etoxycarbonilmetilidenilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, hidroxioxadiazolilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, metilsulfonilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilsulfoximinilo y (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo.

35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R⁹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, trifluorometilo, *terc*-butoxycarbonilo, acetilo, oxo y carboxi. Un ejemplo particular de un sustituyente particular en R⁹ incluye flúor.

40 Normalmente, R⁹ representa hidrógeno, flúor, fluoroisopropilo, ciano, metilo, isopropilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, carboxiciclobutiloxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilmetilo, amino, metilamino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, *N*-[carboxi-etil]-*N*-metilamino, carboxiciclopentilamino, carboxiciclopropilmetilamino, metilsulfonilamino, acetoxisopropilo, carboxi, etoxycarboniletilo, ciclopropilo, fluorometil-ciclopropilo, acetilaminometilciclopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxiciclopentilo, carboxiciclohexilo, (carboxi)(metil)ciclohexilo, (carboxi)(hidroxil)ciclohexilo, carboximetilciclohexilo, etoxycarbonilciclohexilo, (metoxycarbonil)(metil)-ciclohexilo, (etoxycarbonil)(metil)ciclohexilo, carboxiciclohexilmetilo, carboxiciclohexenilo, etoxycarbonilciclohexenilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxycarbonilbicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxibicyclo[4.1.0]heptanilo, carboxibicyclo-[2.2.2]octanilo, fluorooxetano, hidroxioxetano, hidroxiazetidino, (hidroxil)(metil)-azetidino, carboxiazetidino, (*terc*-butoxycarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrazolil-azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, carboxi-pirrolidinilo, (carboxi)(metil)pirrolidinilo, carboximetilpirrolidinilo, etoxycarbonil-pirrolidinilo, fluorotetrahidropirano, hidroxitetrahidropirano, piperidino, difluoropiperidino, (ciano)(metil)piperidino, (hidroxil)(nitrometil)piperidino, (hidroxil)-(metil)piperidino, (hidroxil)(trifluorometil)piperidino, (hidroximetil)(metil)-piperidino, metilsulfonilpiperidino, oxopiperidino, (formil)(metil)piperidino, acetilpiperidino, carboxipiperidino, (carboxi)(fluoro)piperidino, (carboxi)(metil)-piperidino, (carboxi)(etil)piperidino, (carboxi)(trifluorometil)piperidino, (carboxi)-(hidroxil)piperidino, (carboxi)(hidroximetil)piperidino, (carboxi)(metoxi)-piperidino, (amino)(carboxi)piperidino, carboximetilpiperidino, metoxycarbonil-piperidino, (metoxycarbonil)(metil)piperidino, (etil)(metoxycarbonil)piperidino, (isopropil)(metoxycarbonil)piperidino, (metoxi)(metoxycarbonil)piperidino, (carboxi)(metoxycarbonil)piperidino, etoxycarbonilpiperidino, (etoxycarbonil)-(fluoro)piperidino, (etoxycarbonil)(metil)piperidino, (etoxycarbonil)(trifluorometil)piperidino, (etoxycarbonil)(hidroximetil)piperidino, (*n*-butoxycarbonil)-(metil)piperidino, (metil)(morfoliniletoxycarbonil)piperidino, etoxycarbonilmetilpiperidino, metilsulfonilaminocarbonilpiperidino, acetilaminosulfonilpiperidino, metoxiaminocarbonilpiperidino, tetrazolilpiperidino, hidroxioxadiazolilpiperidino, aminosulfonilpiperidino, piperazino, metilpiperazino, cianoetilpiperazino, trifluoroetil-piperazino, metilsulfonilpiperazino, metilsulfoniletilpiperazino, oxopiperazino, acetilpiperazino, carboxipiperazino, *terc*-butoxycarbonilpiperazino, carboximetilpiperazino, carboxietilpiperazino, etoxycarbonilmetilpiperazino, etoxycarboniletilpiperazino, tetrazolilmetilpiperazino, trioxohexahidro-[1.2.5]tiadiazolo[2,3-*a*]pirazino, morfolinilo,

5 dimetilmorfolinilo, hidroximetil-morfolinilo, carboximorfolinilo, (carboxi)(metil)morfolinilo, carboximetil-morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, carboxi-azepanilo, carboxioxazepanilo, oxidiazepanilo, (metil)(oxo)diazepanilo, dioxo-tiadiazepanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (carboxi)(metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[3.1.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[4.1.0]heptanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, etoxicarbonil-3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, (hidroxi)(metil)(oxo)-2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, etoxicarbonilmetilidenil-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, carboxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, carboxi-5-azaespiro[2,3]hexanilo, (carboxi)(metil)-5-azaespiro-[2,3]hexanilo, carboxi-5-azaespiro[2,4]heptanilo, carboxi-2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo, (dioxo)(metil)-2,4,8-triazaespiro[4,5]decanilo, 3,6-epiminofuro[3,2-b]furanil-pirimidinilo, (metil)ciclobutildiol, (imino)(oxo)tiazinanilo, (oxo)tiazinanilo o (dioxo)tiazinanilo. Además, R⁹ representa difluorociclobutanilo, difluorometilo, *terc*-butoxi, aminosopropilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilo, (metil)ciclobutanodiol, (hidroxil)(metil)ciclohexilo, (metil)ciclohexanodiol, *terc*-butoxi, aminosulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoximinilo, ciclopropilsulfonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo y metilcarboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo.

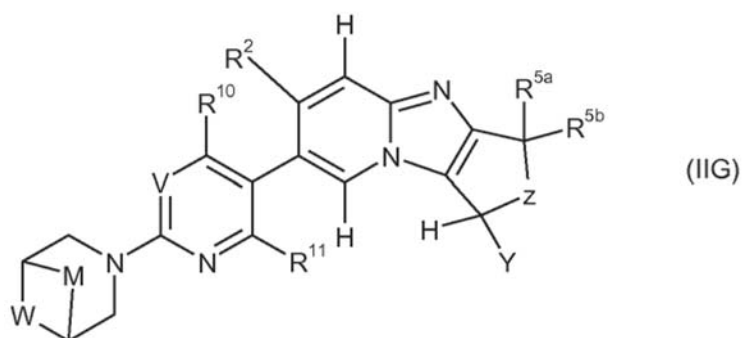
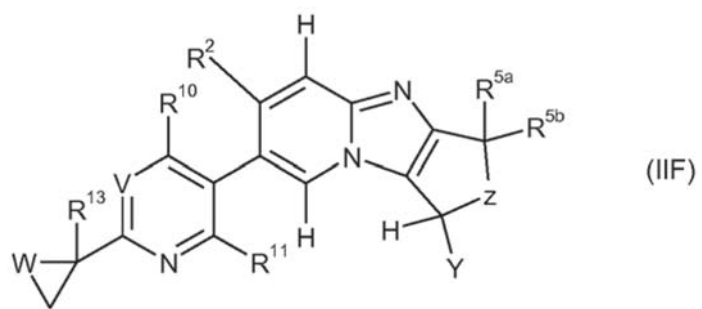
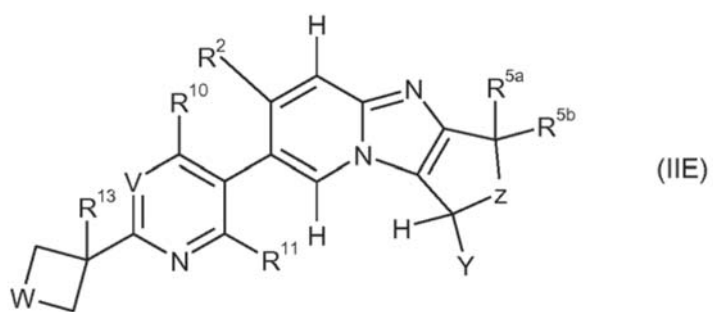
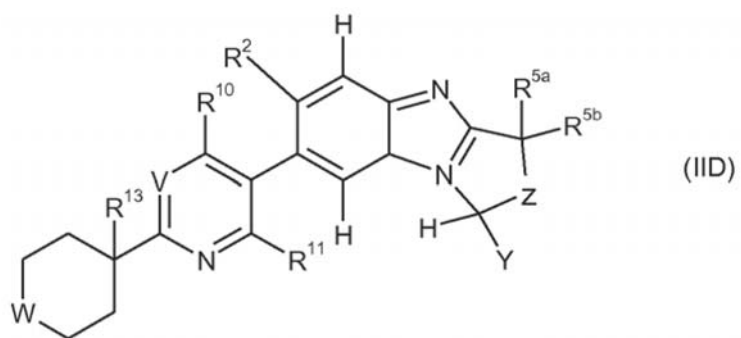
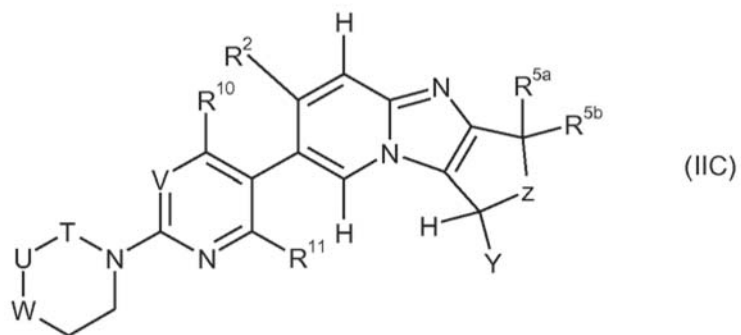
20 Los valores adecuados de R⁹ incluyen cloro, tetrahidropiranilo, hidroxiisopropilo, hidroximetilo, metoxi, isopropoxi, isopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexenilo, piperazinilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)azetidino, (hidroxi)(trifluorometil)azetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidropiranilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxo-tiomorfolinilo, dioxo-tiomorfolinilo, oxidiazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-carboxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo y 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanilo; o difluorociclobutanilo, difluorometilo, *terc*-butoxi, aminosopropilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilo, (metil)ciclobutanodiol, (hidroxil)(metil)ciclohexilo, (metil)ciclohexanodiol, aminosulfonilo, metilsulfonilo, metilsulfoximinilo, ciclopropilsulfonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo y metilcarboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Los valores ilustrativos de R⁹ incluyen cloro, tetrahidropiranilo, hidroxiisopropilo, hidroximetilo, metoxi, isopropoxi, isopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexanilo, carboxibicyclo[3.1.0]hexenilo, piperazinilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, (hidroxi)(metil)azetidino, (hidroxi)(trifluorometil)azetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidino, hidroxitetrahidrofuranilo, hidroxitetrahidropiranilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, (ciano)(metil)piperidinilo, (hidroxi)(metil)piperidinilo, (carboxi)(metil)piperidinilo, acetilpiperidinilo, carboxipiperazinilpirimidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxo-tiomorfolinilo, dioxo-tiomorfolinilo, oxidiazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-carboxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octanilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanilo y 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanilo.

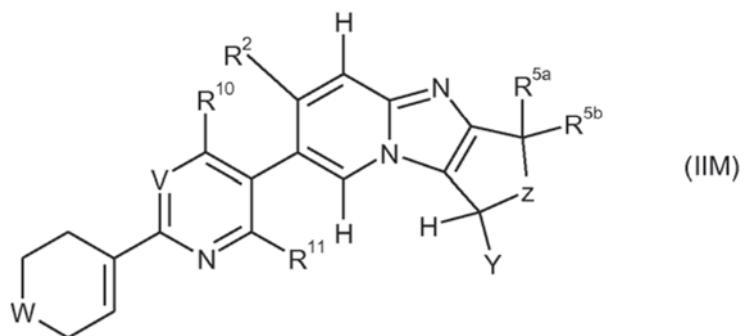
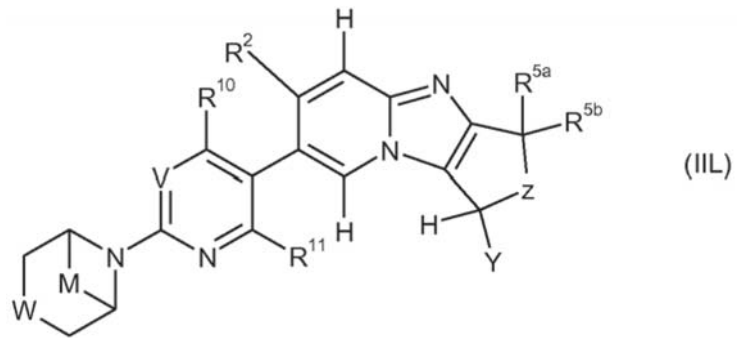
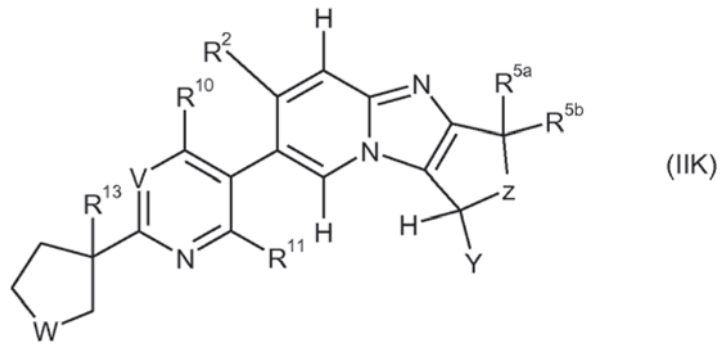
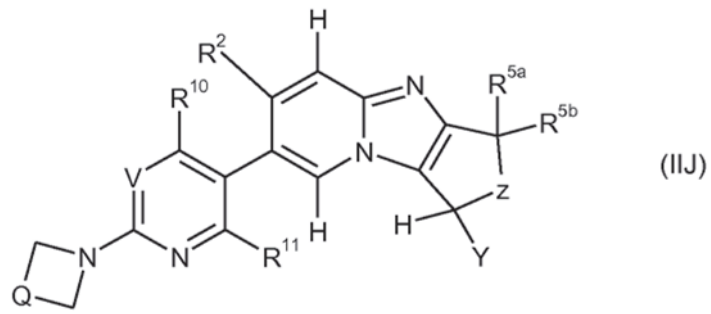
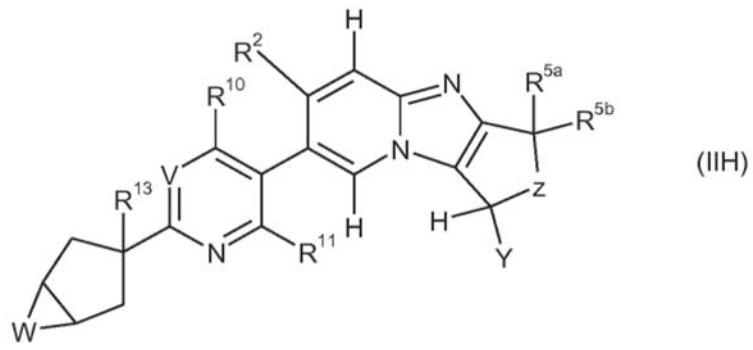
40 En una realización, R¹⁰ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁰ representa halógeno. En una tercera realización, R¹⁰ representa ciano. En una cuarta realización, R¹⁰ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁰ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹⁰ representa -NR^bR^c. En un aspecto de esta realización, R¹⁰ representa -NH₂. En una séptima realización, R¹⁰ representa -OR^a. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metoxi. En una octava realización, R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metilo. En una novena realización, R¹⁰ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁰ representa metilsulfonilo.

50 En una realización, R¹¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ representa halógeno. En una tercera realización, R¹¹ representa ciano. En una cuarta realización, R¹¹ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹¹ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹¹ representa -NR^bR^c. En un aspecto de esta realización, R¹¹ representa -NH₂. En una séptima realización, R¹¹ representa -OR^a. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metoxi. En una octava realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metilo. En una novena realización, R¹¹ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹¹ representa metilsulfonilo.

Los valores particulares de R¹⁰ y R¹¹ incluyen hidrógeno, metilo y metilsulfonilo.

60 Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan por los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK), (IIL), (IIM) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:





en las que

T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;

U representa C(O) o S(O)₂;

5 W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R¹⁴), S(O)(N-R^d) o C(R¹⁵)(R¹⁶);

-M- representa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-W-CH₂-;

10 Q representa C(R¹⁵)(R¹⁶);

R¹³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquil (C₁₋₆)-amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆), alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆) o alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆);

15 R¹⁴ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfinilo (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento, -alquil (C₁₋₆)-Ω, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo o dialquilamino (C₁₋₆)-sulfonilo;

20 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfinilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquil (C₁₋₆)-sulfoximinilo, [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento o -alquil (C₁₋₆)-Ω;

25 R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, amino o carboxi; y

30 V, Y, Z, R², R^{5a}, R^{5b}, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

Algunas realizaciones adicionales y aspectos de los compuestos de fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK), (IIL) y (IIM) se exponen a continuación.

35 En una realización, T representa -CH₂-. En una segunda realización, T representa -CH₂CH₂-;

En una realización, U representa C(O). En otra realización, U representa S(O)₂.

En general, W representa O, S(O)₂, S(O)(N-R^d), N(R¹⁴) o C(R¹⁵)(R¹⁶).

40 Normalmente, W representa O, N(R¹⁴) o C(R¹⁵)(R¹⁶).

En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa N(R¹⁴).
45 En un aspecto particular de esta realización, W representa -NH. En una sexta realización, W representa C(R¹⁵)(R¹⁶). En una séptima realización, W representa S(O)(N-R^d). En un aspecto particular de esa realización, W representa S(O)(NH).

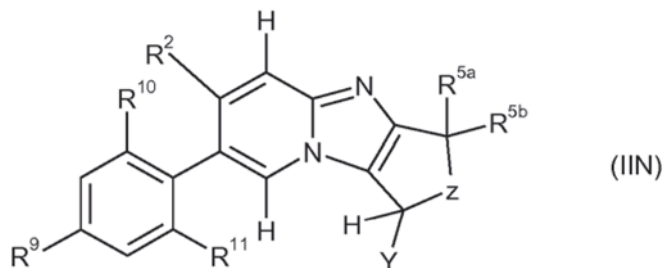
En una realización, -M- representa -CH₂-. En una segunda realización, -M- representa -CH₂CH₂-. En una tercera realización, M representa CH₂-W-CH₂. En un aspecto de esa realización, M representa CH₂-O-CH₂. En un segundo aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)(N-R^d)-CH₂. En un tercer aspecto de esa realización, M representa CH₂-S-CH₂. En un cuarto aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)-CH₂. En un quinto aspecto de esa realización, M representa CH₂-S(O)₂-CH₂. En un sexto aspecto de esa realización, M representa CH₂-N(R¹⁴)-CH₂. En un séptimo aspecto de esa realización, M representa CH₂-C(R¹⁵)(R¹⁶)-CH₂.
50

En una primera realización, R¹³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹³ representa flúor. En una tercera realización, R¹³ representa haloalquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹³ representa fluorometilo. En otro aspecto de esa realización, R¹³ representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹³ representa hidroxilo. En una quinta realización, R¹³ representa alcoxi C₁₋₆.
60 En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metoxi. En una sexta realización, R¹³ representa alquiltio C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metiltio. En una séptima realización, R¹³ representa alquilsulfinilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfinilo. En una octava realización, R¹³ representa alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilo. En una novena realización, R¹³ representa amino. En una décima realización, R¹³ representa alquilamino C₁₋₆. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilamino. En una decimoprimerá realización, R¹³ representa dialquilamino (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa dimetilamino. En una duodécima
65

- realización, R¹³ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa acetilamino. En una decimotercera realización, R¹³ representa alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R¹³ representa alquilsulfonil (C₁₋₆)-amino. En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilamino. En una decimoquinta realización, R¹³ representa alquilsulfonilamino (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆). En un aspecto particular de esa realización, R¹³ representa metilsulfonilaminometilo. En una decimosexta realización, R¹³ representa ciano.
- Normalmente, R¹³ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆).
- 10 Los valores seleccionados de R¹³ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilaminometilo.
- Los valores particulares de R¹³ incluyen hidrógeno, flúor, fluorometilo, hidroxilo y acetilaminometilo.
- 15 Adecuadamente, R¹³ representa hidrógeno, hidroxilo o flúor.
- Normalmente, R¹⁴ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), tetrazolilalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).
- 20 Adecuadamente, R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₂₋₆.
- Los valores típicos de R¹⁴ incluyen hidrógeno, cianoetilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, formilo, acetilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, tetrazolilmetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- 25 Los valores particulares de R¹⁴ incluyen hidrógeno, metilo y acetilo.
- 30 En una realización particular, R¹⁴ representa hidrógeno.
- En una realización seleccionada, R¹⁴ representa alquilo C₁₋₆.
- 35 En otra realización particular más, R¹⁴ representa alquilcarbonilo C₂₋₆.
- En general, R¹⁵ representa halógeno, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), un resto de profármaco o isómero de ácido carboxílico Ω como se define en el presente documento o -alquil (C₁₋₆)-Ω.
- 40 Normalmente, R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]*N*-alquil (C₁₋₆)sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo.
- 45 Los valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, formilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, aminosulfonilo, metilsulfoximinilo, (metil)(*N*-metil)sulfoximinilo, metilsulfonilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetilaminosulfonilo, metoxiaminocarbonilo, tetrazolilo e hidroxioxadiazolilo.
- 50 En una realización seleccionada, R¹⁵ representa carboxi.
- En general, R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₆.
- 55 Adecuadamente, R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- Los valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, amino y carboxi.
- 60 Los valores particulares de R¹⁶ incluyen hidrógeno y metilo.
- En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno.
- 65 En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En una tercera realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En un

segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa etilo. En un tercer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa isopropilo. En una cuarta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa hidroxilo. En una sexta realización, R¹⁶ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa hidroximetilo. En una séptima realización, R¹⁶ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metoxi. En una octava realización, R¹⁶ representa amino. En una novena realización, R¹⁶ representa carboxi. En una décima realización, R¹⁶ representa un cicloalquilo C₃₋₇. En un aspecto de esta realización, R¹⁶ representa ciclopropilo.

Una subclase alternativa de compuestos de acuerdo con la divulgación se representa por los compuestos de fórmula (IIN) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



Z, R², R^{5a}, R^{5b}, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

A continuación, se exponen aspectos y realizaciones adicionales del compuesto de fórmula (IIN).

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), Z representa metileno.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), Y representa 2-difluorometoxi-fenilo. En otra realización particular de compuestos de fórmula (IIN), Y representa 2-difluorometoxi-5-cloro-fenilo.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R² representa hidrógeno. En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R² representa flúor.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R^{5a} representa hidroxilo.

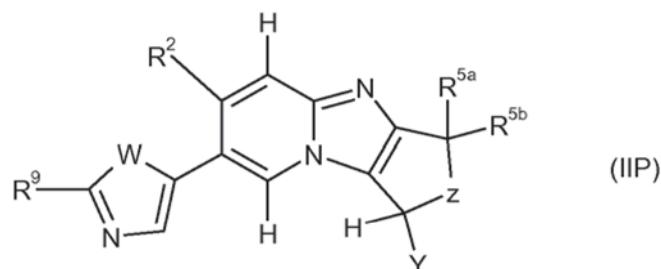
En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R^{5b} representa hidrógeno.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R⁹ representa alquilsulfonilo C₁₋₄. En un aspecto particular de esa realización, R⁹ representa metil sulfonilo. En otra realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R⁹ representa cicloalquilsulfonilo C₃₋₇. En un aspecto particular de esta realización, R⁹ representa ciclopropilsulfonilo. En una realización particular adicional de un compuesto de fórmula (IIN), R⁹ representa aminosulfonilo. En otra realización particular adicional de un compuesto de fórmula (IIN), R⁹ representa metilsulfoximinilo.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R¹⁰ representa hidrógeno.

En una realización particular de compuestos de fórmula (IIN), R¹¹ representa hidrógeno.

Una subclase alternativa de compuestos de acuerdo con la divulgación se representa por los compuestos de fórmula (IIP) y *N*-óxidos de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y derivados de glucurónido de los mismos, y cocristales de los mismos:



W, Z, R², R^{5a}, R^{5b} y R⁹ son como se han definido anteriormente.

Los compuestos específicos de acuerdo con la presente divulgación incluyen cada uno de los compuestos cuya

preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los cocrystalos de los mismos.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención resultan beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

10 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunitarios y trastornos autoinmunitarios específicos de órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluidas sus formas oligoarticulares y poliarticulares), anemia de enfermedad crónica (AEC), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o en adultos), enfermedad de Behçet
15 y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órganos incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión de riñón aguda (LRA; incluyendo LRA inducida por cisplatino), nefropatía diabética (ND), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (glomerulonefritis asociada a ANCA), nefritis lúpica (NL), enfermedad de cambio mínimo, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea erosiva, condritis, degeneración y/o destrucción de cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis
20 hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, septicemia, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplante de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

30 Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, convulsiones y epilepsia.

35 Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). Los moduladores de la función de TNF α también pueden usarse en el tratamiento y/o la prevención de infarto de miocardio (véase J.J. Wu *et al.*, JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

40 Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.

45 Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), vascularización (incluyendo vascularización corneana y neovascularización), oclusión de la vena retiniana y diversas formas de uveítis y queratitis.

50 Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer y complicaciones asociadas al cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares del cáncer incluyen neoplasia maligna hemática (incluyendo leucemia y linfoma) y neoplasia maligna no hemática (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mielóide o linfóide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfóide crónica (LLC), tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de neoplasia maligna no hemática incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo.
60 También pueden usarse moduladores de la función del TNF α para aumentar la seguridad del efecto antineoplásico potente del TNF (véase F.V. Hauwermeiren *et al.*, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

65 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

5 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

20 Las preparaciones para la administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección o infusión en embolada. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de su uso.

30 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

40 Para la administración nasal o la administración mediante inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

45 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dosificador puede acompañarse de instrucciones para la administración.

50 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

55 Para administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en isotónicas, solución salina estéril de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de bencilalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.

60 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mediante la mezcla del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

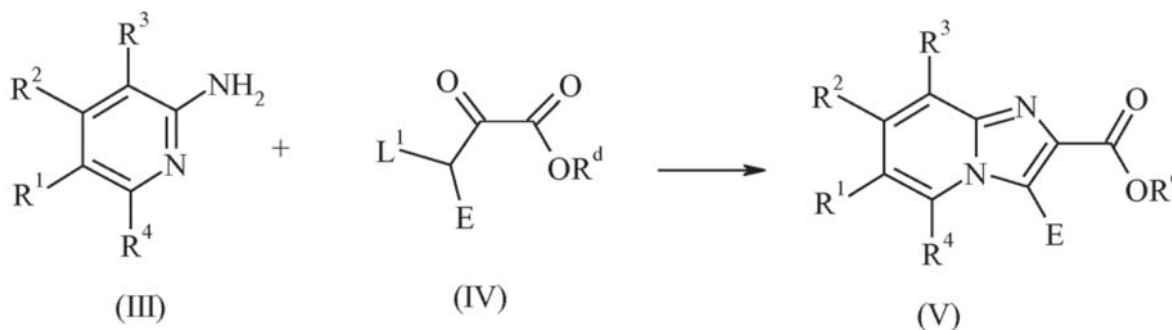
65

La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente para tratar. En general, sin embargo, las dosificaciones diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1.000 mg/kg, normalmente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg para la administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación.

Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención puede coadministrarse con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, una molécula antiinflamatoria, tal como metotrexato o prednisolona.

Será evidente para el experto en la materia que existen diversas rutas sintéticas que pueden llevar a los compuestos de acuerdo con la invención. Los siguientes procesos tienen como objetivo ilustrar algunas de estas rutas sintéticas, pero no deben interpretarse de ninguna manera como una limitación de cómo se deben preparar los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), para proporcionar un compuesto de fórmula (V):

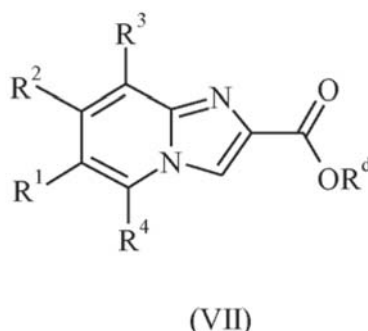


en la que Y, R^d, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente. L¹ representa un grupo saliente adecuado. E representa -CH₂-Y o hidrógeno.

El grupo saliente L¹ es normalmente un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo.

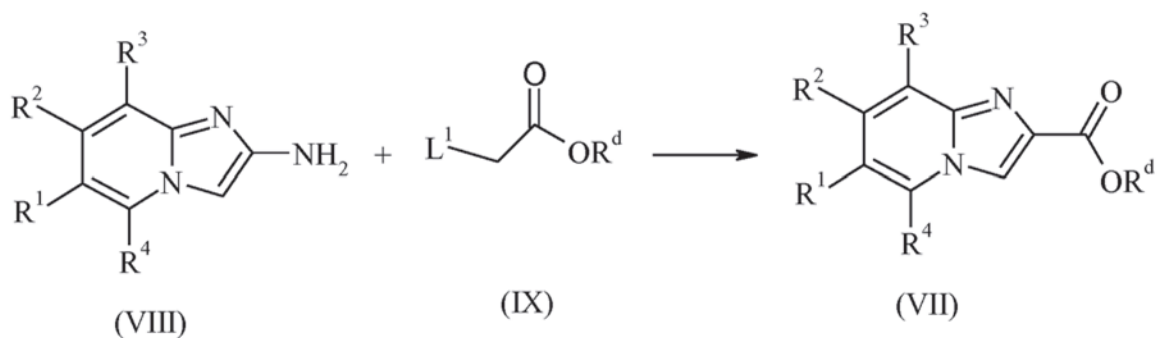
La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄, tal como etanol, o un éter, tal como 1,4-dioxano o dimetoxietano, y en presencia de sulfato de magnesio.

Como alternativa, los intermedios de fórmula (V), como se ha definido aquí anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende hacer reaccionar un intermedio de fórmula (VII), en la que; R^d, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula H-(CO)-Y, en la que Y es como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido de Meldrum.



La reacción se realiza conveniente en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de L-prolina y sulfato de magnesio, a temperatura elevada, por ejemplo 80 °C.

Los intermedios de fórmula (VII), en la que R¹ es halógeno, pueden prepararse a partir de intermedios de fórmula (VIII), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el intermedio de fórmula (VII) anterior, por reacción con el intermedio de fórmula (IX), en la que, L¹ y R^d son como se definen para el intermedio (IV) anterior.



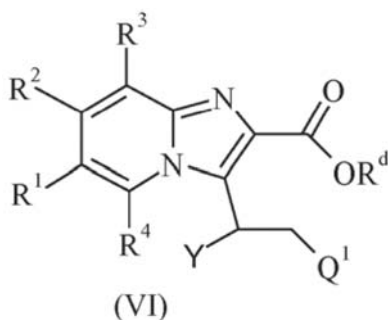
Las condiciones de reacción son análogas a las utilizadas aquí anteriormente para la reacción entre el intermedio (III) y el intermedio (IV). El compuesto de fórmula (V), en la que E es hidrógeno, es decir, el intermedio (VII), puede transformarse adicionalmente en compuestos de fórmula (V), en la que E es $-(CO)-H$, por ejemplo por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.

Esta reacción se realiza convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.

El compuesto de fórmula (V), en la que E es $-(CO)-H$ puede transformarse en el compuesto de fórmula (V), en la que E es $-CH(OH)-Y$, por ejemplo por tratamiento con $Y-MgX$ en un disolvente adecuado, por ejemplo THF. Típicamente, X es halógeno, por ejemplo bromo o cloro.

El compuesto de fórmula (V), en la que E es $-CH(OH)-Y$ puede transformarse, por ejemplo en el compuesto de fórmula (V), en la que E es $-CH(C1)-Y$ por reacción con cloruro de sulfonilo en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

El compuesto de fórmula (V), en la que E es $-CH(C1)-Y$ puede transformarse en el compuesto de fórmula (VI), en la que Y, Q^1 , R^d , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, por ejemplo en una reacción de tres etapas que incluye (i) reacción con $Q^1-CH_2-L^2$ en el que Q^1 es, por ejemplo, un alcóxicarbonilo C_{2-6} y L^2 es un grupo saliente adecuado, por ejemplo alcóxicarbonilo C_{2-6} , en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, (ii) descarbalcoxilación por tratamiento con un ácido, por ejemplo HCl, a temperatura elevada y (iii) reacción posterior con cloruro de sulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como alcohol C_{1-4} , adecuadamente metanol.



Como alternativa, el compuesto de fórmula (V), en la que E es hidrógeno, es decir, el intermedio (VII), puede transformarse en el compuesto de fórmula (V), en la que E es un halógeno, por ejemplo yodo o bromo, por ejemplo, por tratamiento con la *N*-halo-succinimida correspondiente, *N*-bromo o *N*-yodo -succinimida en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético.

El compuesto de fórmula (V), en la que E es halógeno puede transformarse adicionalmente en el compuesto de fórmula (V), en la que E es $-CH(OH)-Y$, por reacción, por ejemplo, con $Y-(CO)H$ en presencia de una sal de alquilmagnesio, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

El compuesto de fórmula (V) anterior, en la que E es $-CH_2-Y$, puede transformarse en el compuesto (VI) anterior por reacción con $Q^1-CH_2-L^3$. Q^1 representa un alcóxicarbonilo C_{2-6} y L^3 un grupo saliente adecuado.

L^3 es típicamente un halógeno, por ejemplo bromo.

Q^1 es típicamente metóxicarbonilo o etilcarbonilo.

Esta reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, en presencia de bis(trimetilsilil)amida potásica.

5 El compuesto de fórmula (VI) puede ciclarse adicionalmente, proporcionando el compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbonilo y Z es CH-Q^1 y Q^1 es como se ha definido anteriormente. Dicha reacción se realiza típicamente en un disolvente adecuado, por ejemplo THF en presencia de una base, por ejemplo *tert*-butóxido potásico.

10 El compuesto de fórmula (I) en la que Z es CH-Q^1 puede transformarse en compuesto de fórmula (I) en la que Z es $-\text{CH}_2-$ por ejemplo por tratamiento con un ácido, por ejemplo HCl, a temperatura elevada.

15 Cuando no están disponibles en el mercado, los compuestos de fórmula (III) y (IV) y otros materiales de partida mencionados anteriormente en el presente documento pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos u otros métodos conocidos para los expertos en la materia.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea adecuado, elaborarse a continuación en un compuesto adicional de fórmula (I) por técnicas conocidas en la materia.

20 Las referencias a un compuesto de fórmula (I) posterior se entenderán como que incluyen todas las subclases y subgrupos potenciales mencionados aquí anteriormente.

25 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, usando, por ejemplo, borohidruro de litio-tri-*sec*-butilo o borohidruro sódico en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un trifluorometilo y R^{5b} es un hidroxilo por tratamiento con trifluorometilsilano a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetoxietano.

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un (alquil C_{1-6})sulfonilariloxi trifluorometilo y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento con (alquil C_{1-6})sulfonilfenol, en presencia de ϵ -1,2-diazenodicarboxilato de disiopropilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

40 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carbonilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} y R^{5b} , con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbonilo puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} y R^{5b} , junto con el carbono al que están unidos, forman un $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, por tratamiento, por ejemplo con cloruro de hidroxilamina, en presencia de piridina, en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol.

45 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente, en el que R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, por ejemplo por tratamiento con yodotrimetilsilano en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.

50 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en una reacción de dos etapas en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es $-\text{NH}_2$ y R^{5b} es hidrógeno, por ejemplo por (i) tratamiento con difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Esta reacción se realiza convenientemente a 0°C en THF; (ii) aza-reacción de Wittig posterior usando PPh_3 en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de agua y tolueno.

55 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es $-\text{F}$ y R^{5b} es hidrógeno por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

60 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I) en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que R^{5a} es un alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento, por ejemplo con un bromuro de alquilmagnesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico.

65 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, en particular un compuesto de fórmula (I), en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo y R^{5b} es un hidrógeno, puede transformarse en el compuesto correspondiente en el que R^{5a} es un alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi, y R^{5b} es un hidrógeno, por tratamiento con una base, por ejemplo hidruro sódico, en

un disolvente adecuado, por ejemplo THF, en presencia de un agente de alquilación adecuado, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo.

5 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que R^{5a} es OR^a y R^a es un alquilo sustituido con un grupo alcoxicarbonilo, por tratamiento con una base, por ejemplo hidruro sódico, y adición del haluro de alcoxicarbonilalquilo correspondiente, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahydrofurano. Será evidente que puede realizarse una reacción similar para la conversión de un compuesto de fórmula (I), en la que R^{5a} es un grupo hidroxilo, en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que R^{5a} es OR^a y R^a es un bencilo o un grupo heteroarilalquilo.

10 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, hidruro sódico u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST). Un compuesto de fórmula (I) que
15 contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con diflúor correspondiente a través de un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) el tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo, dióxido de manganeso; y (ii) el tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

20 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse mediante el tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, normalmente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo; o a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por
25 tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede metilarse mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico.

30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede acilarse mediante el tratamiento con el cloruro de ácido adecuado, por ejemplo, cloruro de acetilo, o con el anhídrido de ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, anhídrido acético, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que el átomo de nitrógeno se sustituye por alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfonilo, por tratamiento con el cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, o con el anhídrido de ácido alquilsulfónico C₁₋₆ adecuado, por ejemplo, anhídrido metanosulfónico, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

40 Un compuesto de fórmula (I) sustituido con amina (-NH₂) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfonilamino C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilamino o bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, por ejemplo, bis(metilsulfonil)amino, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) sustituido con
45 hidroxilo (-OH) puede convertirse en el compuesto correspondiente sustituido con alquilsulfoniloxi C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfoniloxi, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo.

50 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. De forma análoga, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con Oxona® (peroximonosulfato potásico).

55 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno aromático puede convertirse en el derivado de *N*-óxido correspondiente por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

60 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un carbonilo puede convertirse en el alcohol correspondiente por tratamiento con un borohidruro adecuado, por ejemplo borohidruro de litio-tri-sec-butilo o borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF.

65 Un derivado de bromofenilo de fórmula (I) puede convertirse en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente por tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, o un análogo adecuadamente sustituido de las mismas. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre(I), *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base

inorgánica tal como carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico o fosfato potásico. Esta reacción puede realizarse convenientemente en 1,4-dioxano con o sin el uso de tecnología de microondas.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o resto heterocicloalqueno mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro o bis(glicolato de neopentilo)diboro; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con un derivado de arilo, heteroarilo o heterocicloalqueno sustituido con halo o tosiloxi adecuadamente funcionalizado. La etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)-ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano. La etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) o complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa una piridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con la 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina opcionalmente sustituida correspondiente, en un disolvente adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico, y (ii) adición de (tris)(bencilidenoacetona)dipaladio (0) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio. La reacción se efectúa conveniente a una alta temperatura en un horno microondas.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido por tratamiento con un derivado de alquilo adecuadamente sustituido, por ejemplo, 2-hidroxibut-3-ina. La reacción se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), típicamente en presencia de yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre (II), y una base orgánica, tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA).

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R¹ representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) la reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno obtenido de este modo, normalmente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La etapa (i) se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y un reactivo, tal como tri(orto-tolil)fosfina.

En general, un compuesto de fórmula (I) que contiene una funcionalidad -C=C- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene una funcionalidad -CH-CH- mediante hidrogenación catalítica, normalmente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-5-ilo por tratamiento con clorhidrato de piridina; o calentando con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Mediante la utilización de una metodología similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo; y un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente por

tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino (IV).

Un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ representa 2-metoxi-3-metil-piridin-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 3-metil-piridin-2(H)-ona por tratamiento con yoduro sódico y etil eterato trifluoruro de boro en acetonitrilo.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆, tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆, tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, como alternativa, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; o una base orgánica, tal como metóxido sódico o etóxido sódico.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi (-CO₂H) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto amida por tratamiento con la amina adecuada en presencia de un agente de condensación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₃)(OH)- por tratamiento con bromuro de metilmagnesio. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CF₃)(OH)- mediante tratamiento con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carbonilo (C=O) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -C(CH₂NO₂)(OH)- mediante tratamiento con nitrometano.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto formilo (-CHO) mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin. Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto hidroximetilo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como perurtenato de tetrapropilamonio.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto adecuado de fórmula R¹-H [por ejemplo, 1-(piridin-3-il)piperazina o morfolina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como *terc*-butóxido sódico. Como alternativa, la reacción puede efectuarse utilizando diacetato de paladio, en presencia de un reactivo, tal como [2',6'-bis(propan-2-iloxi)bifenil-2-il](diciclohexil)fosfano y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto oxo puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto etóxicarbonilmetilideno por tratamiento con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base, tal como hidruro sódico.

Los compuestos de fórmula (IIB), (IIN) o (IIP), en las que R⁹ representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de (IIB), (IIN) o (IIP), en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y una base, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB), (IIN) o (IIP), en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R⁹ representa un resto cicloalqueno C₄₋₇ opcionalmente sustituido mediante tratamiento con el ácido cicloalquénico borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentilglicol. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro-dicloropaladio-diclorometano, y una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

Un compuesto de fórmula (IIB), (IIN) o (IIP), en las que R⁹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), (IIN) o (IIP), en las que R⁹ representa halógeno, por ejemplo cloro,

5 con el compuesto adecuado de fórmula R⁹-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, N-metil-L-alanina, ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, ácido 3-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-(aminometil)ciclopropanocarboxílico, azetidín-3-carboxilato de metilo, pirrolidin-3-ol, ácido pirrolidin-3-carboxílico, ácido piperidin-2-carboxílico, ácido piperidin-3-carboxílico, 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina, piperazina, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, ácido 2-(piperazin-1-il)propanoico, morfolina, ácido morfolin-2-carboxílico, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido], opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina y/o 1-metil-2-pirrolidinona o piridina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

10 Será evidente para el experto en la materia que la síntesis de compuestos de fórmula (I) con grupos R¹ y R⁹ específicos o con sustituyentes específicos, síntesis que no se ha detallado aquí anteriormente, puede prepararse de acuerdo con los protocolos específicos descritos aquí más adelante en los Ejemplos.

15 Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede separarse de la misma en cualquier etapa adecuada por métodos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

20 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por tanto, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, por ejemplo, las sales, pueden producirse mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo, un racemato y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo, una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero puede recuperarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, puede obtenerse un enantiómero particular mediante el uso de un producto intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, puede obtenerse un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática enantioespecífica, por ejemplo, una hidrólisis de éster usando una esterasa y, después, mediante la purificación de únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también pueden usarse con intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

35 Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores, puede resultar necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3^a edición, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

45 Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente el enlace de un conjugado de fluorescencia a TNF α cuando se someten a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia que se describe a continuación. Además, determinados compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la activación de NF- κ B inducida por TNF α en la prueba de genes indicadores descrita más adelante.

50 **Ensayo de polarización de fluorescencia**

Preparación del Compuesto (A)

55 Puede prepararse 1-(2,5-dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol - en lo sucesivo denominado "*Compuesto (A)*" - por el procedimiento descrito en el Ejemplo 499 del documento WO 2013/186229 (publicado el 19 de diciembre de 2013); o mediante un procedimiento análogo al mismo.

Preparación del conjugado de fluorescencia

60 El *Compuesto (A)* (27,02 mg, 0,0538 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). Se disolvió éster de succinimilo de 5-(6)carboxi-fluoresceína (24,16 mg, 0,0510 mmol) (número de catálogo de Invitrogen: C1311) en DMSO (1 ml) para dar una solución de color amarillo brillante. Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente, volviéndose la mezcla de color rojo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Poco después de mezclar, se retiró una alícuota de 20 μ l y se diluyó en una mezcla 80:20 de AcOH:H₂O para análisis de CL-EM en el sistema de CL-EM 1200RR-6140.

65 El cromatograma mostró dos picos de elución cercanos en los tiempos de retención de 1,42 y 1,50 minutos, ambos con una masa (M+H)⁺ = 860,8 uma, que correspondían a los dos productos formados con el grupo carboxifluoresceína

5- y 6-sustituida. Un pico adicional en el tiempo de retención de 2,21 minutos tenía una masa de $(M+H)^+ = 502,8$ uma, correspondiente al *Compuesto (A)*. No se observó ningún pico para el éster de succinimilo de 5(-6)carboxifluoresceína. Las áreas de pico fueron del 22,0 %, 39,6 % y 31,4 % para las tres señales, lo que indicaba una conversión del 61,6 % en los dos isómeros del conjugado de fluorescencia deseado en ese punto de tiempo. Se extrajeron alícuotas de 20 μ l adicionales después de varias horas y, a continuación, después de agitar durante una noche, se diluyeron como anteriormente y se sometieron a análisis de CL-EM. El porcentaje de conversión se determinó que era del 79,8 % y el 88,6 %, respectivamente, en estos puntos temporales. La mezcla se purificó en un sistema de HPLC preparativa dirigido por UV. Las fracciones purificadas agrupadas se liofilizaron para retirar el exceso de disolvente. Después de la liofilización, se recuperó un sólido de color naranja (23,3 mg), equivalente a 0,027 mmol de conjugado de fluorescencia, que correspondía a un rendimiento global del 53 % para la reacción y la purificación por HPLC preparativa.

Inhibición del enlace de conjugados de fluorescencia a TNF α

15 Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones partiendo de 25 μ M en una concentración de ensayo final de DMSO al 5 %, mediante la incubación previa con TNF α durante 60 minutos a temperatura ambiente en Tris 20 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, antes de la adición del conjugado de fluorescencia y una incubación adicional durante 20 horas a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de TNF α y el conjugado de fluorescencia fueron 10 nM y 10 nM, respectivamente en un volumen de ensayo total de 25 μ l. Las placas se leyeron en un lector de placas capaz de detectar la polarización de fluorescencia (por ejemplo, un lector de placas Analyst HT; o un lector de placas Envision). Se calculó un valor de CI_{50} usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

25 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de polarización de fluorescencia, se halló que todos los compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI_{50} de 50 μ M o mejores.

Ensayo de genes indicadores

Inhibición de la activación de NF- κ B inducida por TNF α

30 La estimulación de células HEK-293 mediante TNF α lleva a la activación de la vía de NF- κ B. La estirpe celular indicadora usada para determinar la actividad de TNF α se adquirió a través de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es una estirpe celular transfectada con HEK-293 estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) con el control del promotor mínimo de IFN β condensado con cinco sitios de enlace a NF- κ B. La secreción de SEAP mediante estas células se estimula de una manera dependiente de la dosis mediante TNF α , con una CE_{50} de 0,5 ng/ml para TNF α humano. Los compuestos se diluyeron de soluciones madre de DMSO 10 mM (concentración final de ensayo de DMSO al 0,3 %) para generar una curva de dilución seriada 3 veces de 10 puntos (por ejemplo., concentración final 30.000 nM a 2 nM). El compuesto diluido se incubó previamente con TNF α durante 60 minutos antes de la adición a una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubó durante 18 h. La concentración final de TNF α en la placa de prueba fue de 0,5 ng/ml. La actividad SEAP se determinó en el sobrenadante utilizando un sustrato colorimétrico QUANTI-Blue™ o medio de detección HEK-Blue™ (InvivoGen). El porcentaje de inhibiciones para las diluciones de compuestos se calculó entre un control DMSO y una inhibición máxima (por exceso de compuesto de control) y un valor de CI_{50} calculado usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

45 Cuando se sometieron a ensayo en el ensayo de genes indicadores, se descubrió que determinados compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban valores de CI_{50} de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

50 Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

Nomenclatura

55 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) ver. 12.0 o Accelrys Draw 4.0

Abreviaturas

DCM:	Diclorometano	EtOAc:	Acetato de etilo
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	MeOH:	Metanol
DMSO:	Dimetilsulfóxido	SiO ₂ :	Sílice
Et ₂ O:	Éter dietílico	h:	Hora
THF:	Tetrahidrofurano	AcOH:	Ácido acético
t.a.:	Temperatura ambiente	TR:	tiempo de retención
a.:	Ancho	M:	Masa
Salmuera:	Solución acuosa saturada de cloruro sódico		
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento		

CLEM:	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
EN ⁺ :	Ionización por electronebulización positiva
TEA:	Trietilamina
DEA:	Dietilamina
DIPEA:	<i>N,N</i> -di- <i>iso</i> -propiletilamina
DIAD:	(<i>E</i>)-1,2-Diazenodicarboxilato de diisopropilo
sa.:	singlete ancho
Boc ₂ O:	Dicarbonato de di- <i>terc</i> butilo
DME	dimetoxi etano
TLC	cromatografía de capa fina
sat.	Saturado
ac.	Acuoso
KHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida potásica
TBAF:	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
MeCN:	Acetonitrilo
Dppf:	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOH:	Etanol
SFC:	Cromatografía de fluidos supercríticos
IPA	alcohol isopropílico
BAST:	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST).
DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre

La solución de amoniaco metanólico se prepara mezclando 100 ml de una solución acuosa al 37 % p/p de NH₄OH en 900 ml de MeOH.

- 5 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes secados y materiales de vidrio.

Condiciones analíticas

- 10 Todas las RMN se obtuvieron a 300 MHz o 400 MHz.

Método 1:

- 15 Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, columna de 1,7 μm
 Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM + 0,1 % de amoniaco
 Fase móvil B: 95 % de MeCN + 5 % de H₂O + 0,1 % de amoniaco
 Programa de gradiente (Caudal 1,0 ml/min, Temperatura de columna 40 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95	5
0,50	95	5
1,75	5	95
2,00	5	95
2,25	95	5

- 20 *Método 1b:*

- Waters Acquity-SDS, Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, columna de 1,7 μm
 Fase móvil A: agua + 0,5 % de ácido fórmico
 Fase móvil B: MeCN + 0,035 % de ácido fórmico
 25 Programa de gradiente (Caudal 0,9 ml/min, temperatura de columna 55 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95	5
2,00	5	95
2,60	5	95
2,70	95	5
3,00	95	5

Método 2: La HPLC preparativa para todos los compuestos para los que se requirió se realizó a pH 2,5 usando una columna Luna C18, 21,2 mm, 5 mm.

- 30 Fase móvil A: 99,92 % de agua y 0,08 % de ácido fórmico.

Fase móvil B: 99,92 % de MeCN y 0,08 % de ácido fórmico.
Programa de gradiente (caudal 25 ml/min), temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable.

Método 2b:

- 5 Columna: Merck Purosphere® STAR-RP18; 25 mm x 250 mm, 10 µ a temperatura ambiente
Eluyente: ACN:H₂O + 0,05 % de TFA (caudal 25 ml/min)
Gradiente: 5:95 (0 min) → 95:5 (45 min),

10 *Método 2c:*

Columna: Agilent Prep C-18, 21,2 mm x250 mm, 10 µ a temperatura ambiente
Eluyente: ACN:H₂O (caudal 40 ml/min)
Gradiente: 3:97 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min)

15 *Método 2d:*

- Columna: Agilent Prep C-18, 30 mm x250 mm, 10 µ a temperatura ambiente
Eluyente: ACN:H₂O (caudal 75 ml/min)
20 Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min)

Método 2e:

- Columna: Merck Purosphere® STAR-RP18; 25 mm x 250 mm, 10 µ a temperatura ambiente
25 Eluyente: ACN:H₂O + 0,05 % de TFA (caudal 25 ml/min)
Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (45 min),

Método 2f:

- 30 Columna: Agilent Prep C-18, 21,2 mm x250 mm, 10 µ a temperatura ambiente
Eluyente: ACN:H₂O (caudal 40 ml/min)
Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min)

- 35 Será evidente para un experto en la materia que pueden obtenerse tiempos de retención diferentes (TR) para CLEM si se utilizan condiciones analíticas diferentes.

INTERMEDIO 1

4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-oxobut-3-enoato de (E)-etilo

- 40 Una suspensión de 2-(difluorometoxi)benzaldehído (295 g, 1,714 mmol) y (trifenilfosforanilideno)piruvato de etilo (279,1 g, 742 mmol) se calentó a 100 °C. El aldehído de color rojo oscuro se decoloró inmediatamente y se obtuvo una suspensión de color amarillo, que cambió lentamente a una solución de color pardo oscuro. Se añadió 2-(difluorometoxi)benzaldehído (52,5 g, 305 mmol) a la mezcla de reacción. El aldehído residual se separó de la mezcla de reacción mediante destilación. La mezcla resultante se agitó en heptano (500 ml) y Et₂O (500 ml). El precipitado sólido de color pardo se retiró por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de heptano y Et₂O (3 x 250 ml). El filtrado se concentró, produciendo un aceite de color pardo (218,5 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 2-20 % en heptano) dio el *compuesto del título* (91 g) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,13 (d, J 16,3 Hz, 1H), 7,75 (dt, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dt, J 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J 16,3 Hz, 1H), 7,28 (t a, J 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,59 (t, J 72,9 Hz, 1H), 4,40 (c, J 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 271 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 2

4-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-[(trietilsilil)oxi]but-2-enoato de etilo

- 55 A una solución enjuagada con nitrógeno del *Intermedio 1* (50 g, 185 mmol) en DCM (500 ml) se añadió dímero de acetato de rodio (II) (0,818 g, 1,85 mmol) y trietilsilano (35,5 ml, 25,8 g, 222 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo. Se añadieron más trietilsilano (10 ml, 7,28 g, 62,6 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,2 g, 0,453 mmol) después de 4 h. Se continuó calentando a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró sobre un lecho apretado de Kieselguhr. El material resultante se aclaró con DCM y se concentró al vacío para producir el *compuesto del título* (61 g) en forma de un aceite de color amarillo transparente que se empleó en etapas posteriores sin purificación adicional. mezcla 4:1 de isómeros E/Z. Isómero principal: ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 - 7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 74,1 Hz, 1H), 6,11 (t, J 7,4 Hz, 1H), 4,21 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 9H), 0,83 - 0,64 (m, 6H). Isómero menor: ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 - 7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 74,1 Hz, 1H), 5,58 (t, J 8,0 Hz, 1H), 4,25 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,86 (d, J 8,0 Hz, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 9H), 0,83 -

0,64 (m, 6H).

INTERMEDIO 3

5 3-Bromo-4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-oxobutanoato de etilo

A una solución agitada del *Intermedio 2* (69 g, 179 mmol) en THF (700 ml) a t.a. se añadió *N*-bromosuccinimida (35,0 g, 196 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h antes de enfriarse a t.a. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen original. Se añadió DCM (500 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico (700 ml), después se extrajo con DCM (250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para producir un aceite en bruto de color amarillo (97 g). Después de almacenamiento durante una noche a t.a. en una atmósfera de nitrógeno, el producto se había solidificado parcialmente. El material resultante se trituró en éter diisopropílico (300 ml) durante 1 h a t.a. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, produciendo un aceite transparente de color amarillo-pardo (88 g).
 10 La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 2-20 % en heptano) proporcionó el *compuesto del título* (58,3 g) en forma de un aceite de color pardo claro. ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,58 (t, *J* 73,5 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* 7,8, 7,1 Hz, 1H), 4,36 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,55 (dd, *J* 14,5, 7,1 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* 14,5, 7,8 Hz, 1H), 1,38 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 271 (M-Br)⁺.

20 **INTERMEDIO 4**

6-Bromo-3-[[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se suspendieron 5-bromopiridin-2-amina (43,5 g, 251,0 mmol), el *Intermedio 3* (40,0 g, 140 mmol) y sulfato de magnesio (50,0 g, 419,0 mmol) en 1,4-dioxano (1 l) y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró, se redisolvió en EtOAc y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se trituró con Et₂O durante 1 h, se retiró por filtración y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* (27,16 g, 44,9 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 8,07 (dd, *J* 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (td, *J* 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* 73,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 3,10 min, 271 (M-Br)⁺.

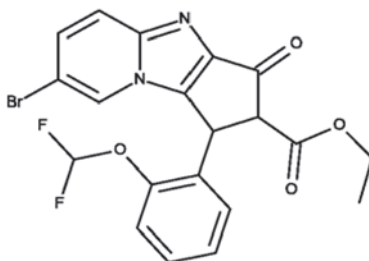
35 **INTERMEDIO 5**

6-bromo-3-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-etoxi-3-oxo-propil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

El *Intermedio 4* (13,0 g, 30,6 mmol) se disolvió en THF (600 ml) y la mezcla se enfrió a -100 °C. Se añadió gota a gota KHMDS 1 M en THF (34 ml, 34,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 15 minutos. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (7,55 g, 45,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 30 minutos. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (10,8 g, 54 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* 9,6, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* 9,6, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,37 (t, *J* 73,5 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* 9,8, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (cd, *J* 7,1, 0,8 Hz, 2H), 4,01 (cd, *J* 7,1, 3,4 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* 16,8, 9,8 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* 16,8, 5,8 Hz, 1H), 1,38 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,13 min, 511,0/513,0 (M-Br)⁺.

50 **INTERMEDIO 6**

Éster etílico del ácido 7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1Hciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

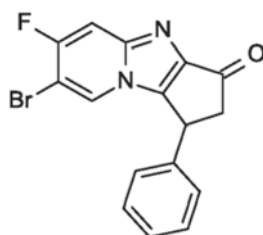


55 En una atmósfera de argón, el *Intermedio 5* (4,0 g, 7,7 mmol) se disolvió en THF seco (150 ml). Se añadió *tert*-butóxido potásico (1,6 g, 14,26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió EtOAc y la reacción se repartió

con agua. La capa ac. se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (x 2), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir un aceite de color negro. El residuo se trituró con 7:3 de éter diisopropílico/DCM y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (792 mg, 22,7 %). mezcla 15:1 de diaestereoisómeros, isómero principal: δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 7,76 (dd, *J* 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* 9,8, 1,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (td, *J* 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,58 (t, *J* 70,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 4,27 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 1,31 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,07 min, 465,0/467,0 (M+H)⁺.

10 INTERMEDIO 7

7-Bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



15 *Etapa 1: Preparación de 2-amino-4-fluoro-5-bromopiridina*

A una solución de 2-amino-4-fluoropiridina (75,0 g, 0,67 mol) en MeCN seco (700 ml), se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (122,8 g, 0,69 mol) tras agitar y enfriar en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se lavó concienzudamente con agua (3 x 300 ml), se recogió con MeCN y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (124 g, 97 %). CLEM (EN⁺) TR 0,79 min, 19,0/193,0 (M+H)⁺.

25 *Etapa 2: preparación de 6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo*

A una solución de 2-amino-4-fluoro-5-bromopiridina (87,6 g, 0,459 mol) en DME (750 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (116,3 g, 0,596 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche y el precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con DME (150 ml), Et₂O (150 ml) y se secó al aire a t.a. Una suspensión del sólido de color blanco resultante en *i*-PrOH (1000 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo se agitó con una solución de KHCO₃ (75,0 g, 0,75 mol) en agua (500 ml) a t.a. durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 500 ml), se evaporó con MeCN y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (108 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, *J* 9,8 Hz, 1H), 4,31 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,44 min, 287,0/289,0 (M+H)⁺.

35 *Etapa 3: preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-formil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo*

A una suspensión de 6-bromo-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (50,0 g, 0,174 mol) en DMF seca (101,6 g, 1,39 mol, 8,0 equiv.), se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (213,0 g, 1,39 mol, 8,0 equiv.) durante un periodo de 30-40 minutos con agitación vigorosa y calentamiento a 75-85 °C. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a 85 °C durante 4,5 h, se enfrió a t.a. y después se vertió cuidadosamente en un baño de hielo-agua y se dejó en agitación durante 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó concienzudamente con agua y se suspendió en agua (500 ml). Se añadió lentamente una solución ac. 5 M de hidróxido sódico hasta pH~7-8, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (34,9 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,71 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 4,43 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), CLEM (EN⁺) TR 1,71 min, 315,0/317,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 6-bromo-7-fluoro-3-formil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (46,4 g, 0,147 mol) en THF (3000 ml), a -45 °C, se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (170 ml de una solución 1 M en THF, 0,17 mol, 1,15 equiv.), en una atmósfera de argón. Después de esta adición, la temperatura se elevó a -25 °C durante 1 h y después a t.a. durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución sat. de cloruro de amonio (150 ml) y salmuera (150 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 5-10 % en CHCl₃), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (42,1 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*

9,3 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, *J* 4,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* 4,4 Hz, 1H), 4,37 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,76 min, 393,0/395,0 (M+H)⁺.

Etapas 5: preparación de 6-bromo-3-[cloro(fenil)metil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

5 A una solución de 6-bromo-7-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (18,0 g, 41,2 mmol) en DCM (400 ml), se añadió con agitación una solución de SOCl₂ (31,3 g, 263 mmol, 6,4 equiv.) en DCM (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se evaporó antes de solubilización y evaporación sucesivas de benceno (2 x 200 ml). El residuo se distribuyó entre DCM (400 ml) y KHCO₃ ac. al 10 % (100 ml). Después de agitar
10 a t.a. durante 30 minutos, la capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 6-bromo-3-[cloro(fenil)metil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (15,8 g, 92 %), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 *Etapas 6: preparación de 2-[(6-bromo-2-etoxicarbonil-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil-metil]propanodioato de dietilo*

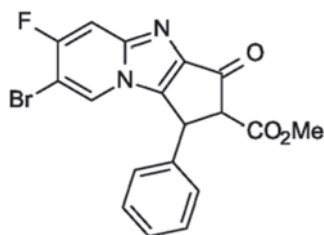
A una suspensión de NaH (1,63 g de una suspensión al 60 % en aceite mineral, 40,3 mmol) en THF (250 ml), en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota malonato de dietilo (6,46 g, 40,3 mmol) mientras se enfriaba en un baño
20 de hielo-agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. A la solución transparente resultante, se añadió rápidamente con agitación una solución del 6-bromo-3-[cloro(fenil)metil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo en bruto en THF (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se distribuyó entre EtOAc (500 ml) y KHCO₃ ac. al 10 % (100 ml); la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
25 cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-7 % en DCM), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (14,3 g, 69 % en 2 etapas a partir de 6-bromo-3-[cloro(fenil)metil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s a, 1H), 7,78 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,90 (s a, 1H), 5,47 (d, *J* 12,2 Hz, 1H), 4,37 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 4,07 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,82 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), CLEM (EN⁺) TR 2,04 min, 535,0/537,0 (M+H)⁺.
30

Etapas 7: preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-[(6-bromo-2-etoxicarbonil-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil-metil]propanodioato de dietilo
35 (14,26 g, 26,6 mmol) y HCl ac. 6 M (330 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo (un aceite viscoso) se recogió sucesivamente y los disolventes se evaporaron con MeCN (2 x 200 ml) y benceno (2 x 200 ml), se concentraron al vacío, produciendo ácido 6-bromo-7-fluoro-3-(3-hidroxi-3-oxo-1-fenilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (13,4 g), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A MeOH (220 ml), tras agitación y refrigeración en un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota SOCl₂ (88,2 g, 0,74 mol). La solución resultante se agitó 30 minutos a ~5 °C y se vertió en el ácido 6-bromo-7-fluoro-3-(3-hidroxi-3-oxo-1-fenilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico en bruto. La mezcla de reacción se puso en un recipiente de vidrio de alta presión y se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., el disolvente se evaporó, el residuo se evaporó de nuevo tres veces con benceno y se concentró al vacío a 40-50 °C. El residuo se disolvió en CHCl₃ (250
45 ml); se lavó con KHCO₃ ac. al 10 % (85 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-20 % en DCM), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (9,9 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* 9,1 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 5,70 (t, *J* 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,84 min, 435,0/437,0 (M+H)⁺.
50

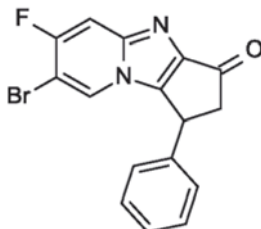
Etapas 8: preparación de éster metílico del ácido 7-bromo-6-fluoro-3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico



55 A una solución de 6-bromo-7-fluoro-3-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (9,90 g, 22,7 mmol) en tolueno (1000 ml), en una atmósfera de argón, se añadió una solución *terc*-pentóxido potásico (solución al 25 % en tolueno, 21 ml, 40,9 mmol, 1,8 equiv.) mientras se agitaba y enfriaba a -10 °C durante 10-15 minutos. La

mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h y se inactivó añadiendo AcOH (2,5 ml). Después de calentar hasta t.a., se añadió KHCO₃ ac. al 10 % (95 ml); la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-5 % en DCM), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (5,1 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,75 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 2H), 5,17 (d, J 2,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J 2,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), CLEM (EN⁺) TR 1,68 min, 403,0/405,0 (M+H)⁺.

Etapa 8: preparación de 7-bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidrociclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



10

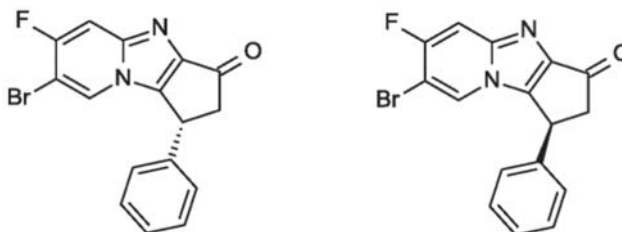
Una mezcla de éster metílico del ácido 7-bromo-6-fluoro-3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (5,06 g, 12,5 mmol) y HCl ac. 6 M (100 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución transparente resultante se evaporó a presión reducida; el residuo se distribuyó entre CHCl₃ (200 ml) y KHCO₃ ac. al 10 % (50 ml). La capa ac. se extrajo con CHCl₃ (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en CHCl₃ (40 ml); la suspensión se agitó ~15 minutos a t.a. y se filtró. El precipitado resultante se lavó con CHCl₃ (5 ml), Et₂O (5 ml) y se concentró al vacío (1-2 mm de Hg), produciendo 2,60 g del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-5 % en CHCl₃), produciendo 0,85 g más en forma de un sólido de color blanquecino. Los dos lotes se combinaron entre sí, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (3,45 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 4,93 (dd, J 18,3 Hz, J 2,0 Hz, 1H), 3,64 (dd, J 18,3 Hz, J 7,1 Hz, 1H), 2,76 (dd, J₁ 18,3 Hz, J₂ 2,0 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,71 min, 345,0/347,0 (M+H)⁺.

15

20

25 INTERMEDIOS 8 Y 9

(R)-7-Bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (S)-7-Bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



30

Los *compuestos del título* se aislaron mediante separación quiral del *Intermedio 7* (1,1 g) en condiciones de CL en un LUX cell-4 (76 x 265 mm x mm, flujo 200 ml/min, 30 °C, 100 % de MeOH, inyección de 382 ml de solución a una concentración de 1,1 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 6,09 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 460 mg de (S)-7-bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona (*Intermedio 9*). El segundo enantiómero en eluirse (TR 8,35 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 485 mg de (R)-7-bromo-6-fluoro-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona (*Intermedio 8*).

35

40 INTERMEDIO 10

6-bromo-3-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

40

Se suspendieron 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (125 g, 654,0 mmol), el *Intermedio 3* (121,0 g, 344,0 mmol) y sulfato de magnesio (124,0 g, 1033,0 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 l) y se calentaron a 80 °C durante 72 h. La reacción se enfrió y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se diluyó con hidróxido sódico 1 N y EtOAc y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 2 N (2 x). La capa ac. ácida se extrajo con EtOAc (x 2). Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con Et₂O, se retiró por filtración y se enjuagó con Et₂O para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (111 g, 71 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 8,16 (d, J 6,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (d a, J 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,66 (t, J 73,5 Hz, 1H), 4,71

45

50

(s, 2H), 4,47 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,13 min, 443,0/445,0 (M+H)⁺.

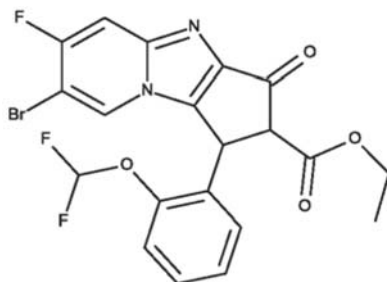
INTERMEDIO 11

5 6-bromo-3-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-etoxi-3-oxo-propil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

El *Intermedio 10* (30,0 g, 67,7 mmol) se disolvió en THF (400 ml) y la mezcla se enfrió a -100 °C. Se añadió gota a gota KHMDS 1 M en THF (75,0 ml, 75,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 15 minutos. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (11,3 ml, 102 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -95 °C durante 30 minutos. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua y los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color negro. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (26,5 g, 71 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 8,67 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* 8,3, 0,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,37 (t, *J* 73,5 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* 10,1, 5,4 Hz, 1H), 4,37 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* 16,9, 10,1 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* 16,9, 5,3 Hz, 1H), 1,37 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,16 min, 529,0/531,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 12

20 Éster etílico del ácido 7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico



25 En una atmósfera de argón, el *Intermedio 11* (15,0 g, 28,3 mmol) se disolvió en THF seco (1 l). Se añadió *tert*-butóxido potásico (7,95 g, 70,8 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. La reacción se diluyó con cloruro de amonio sat., se agitó vigorosamente durante minuto y después se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El residuo se cristalizó en tolueno caliente (250 ml).

30 Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con Et₂O, produciendo el *compuesto del título* en forma de cristales de color pardo claro (6,8 g, 50 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 7,83 (d, *J* 6,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (td, *J* 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (t, *J* 69,3 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 4,28 (c, *J* 7,0 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 1,32 (t, *J* 7,2 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,09 min, 483,0/485,0 (M+H)⁺.

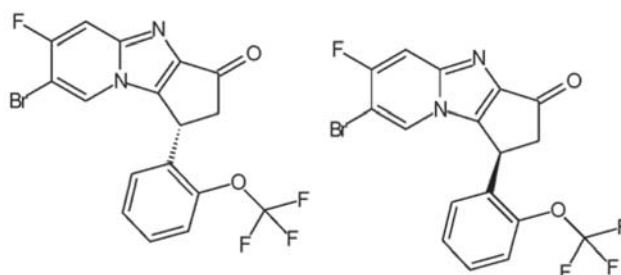
INTERMEDIO 13

Ácido [2-[(1R,5S)-8-metoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirimidin-5-il]borónico

40 Se suspendió ácido (1R,5S)-3-*tert*-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (9,0 g, 35,3 mmol) en una solución de HCl (2,25 M en MeOH) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y después se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (5,58 g, 35,2 mmol) y la mezcla se suspendió en EtOH (130 ml). Se añadió TEA (9,90 ml, 70,5 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y después se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1/3 del volumen y después se añadió más cantidad de agua (100 ml). Un sólido de color blanquecino precipitó, el cual se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (8,9 g, rendimiento del 86 %) en forma de un polvo de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (s, 2H), 8,02 (s, 2H), 4,45 (dd, *J* 13,1, 3,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,98 (d a, *J* 12,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,59 (s a, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 0,97 min, 292,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIOS 14 Y 15

(R)-7-Bromo-6-fluoro-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-ciclope nta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (S)-7-Bromo-6-fluoro-1-(2-trifluorometoxifenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



Etapa 1: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

5 A una solución de 6-bromo-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (*Intermedio 7, etapa 2*, 10,3 g, 35,9 mmol, 1 equiv.) en AcOH (80 ml), se añadió *N*-yodosuccinimida (8,5 g, 37,6 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h para proporcionar una suspensión espesa de color blanco. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se evaporó de nuevo con CHCl₃ y se disolvió en CHCl₃ (400 ml). La solución de color amarillo resultante se lavó con tiosulfato sódico ac. al 10 % (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et₂O (50 ml) y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (14,0 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* 9,1 Hz, 1H), 4,32 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,69 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

15 *Etapa 2: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-{hidroxil[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo*

20 A una suspensión de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (29,57 g, 71,6 mmol, 1 equiv.) en THF (1 l), en una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de cloruro de *i*-propilmagnesio (36,0 ml, 2 M en THF, 72,0 mmol, 1 equiv.) durante ~3 minutos mientras se agitaba a -60 °C (termómetro interno). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 15 min, después se añadió gota a gota una solución de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído (13,68 g, 72,0 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) durante 5 minutos. La agitación se continuó tras calentamiento espontáneo a -5 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. (250 ml), se agitó a t.a. durante 15 minutos y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 5-20 % en CHCl₃), produciendo el *compuesto del título* (17,38 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,16 (d, *J* 4,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* 4,4 Hz, 1H), 4,31 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,94 min, 477,0/479,0 (M+H)⁺.

30 *Etapa 3: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-{cloro[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo*

35 A una suspensión de 6-bromo-7-fluoro-3-{hidroxil[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato (18,27 g, 38,3 mmol, 1 equiv.) en DCM (440 ml), se añadió una solución de SOCl₂ (39,0 g, 328 mmol, 8,6 equiv.) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se evaporó de nuevo con benceno absoluto (200 ml) y se disolvió en DCM (300 ml). La solución resultante se lavó con KHCO₃ ac. al 10 % (2 x 100 ml) a 5-10 °C, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se evaporó de nuevo con benceno (200 ml) y se concentró al vacío a t.a. para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (18,9 g).

40 *Etapa 4: Preparación de {[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il][2-(trifluorometoxi)fenil]metil}propanodioato de dietilo*

45 A una suspensión de NaH (1,60 g de 60 % en aceite mineral, 40,0 mmol, 1 equiv.) en THF abs. (40 ml), tras agitación y refrigeración en un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota una solución de malonato de dietilo (6,40 g, 40,0 mmol, 1 equiv.) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. A la solución transparente, se añadió rápidamente una solución de 6-bromo-7-fluoro-3-{cloro[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo en THF (200 ml) mediante agitación y refrigeración en un baño de agua fría. La mezcla se agitó a t.a. durante 6 h y se concentró al vacío. El residuo se distribuyó entre EtOAc (500 ml) y agua (250 ml); la capa orgánica se lavó con KHCO₃ ac. al 10 % (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-5 % en DCM), produciendo el *compuesto del título* (16,4 g, pureza del 80 % según RMN ¹H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,77 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 5,43-5,50 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,00 (t, *J* 6,7 Hz, 3H), 0,75 (t, *J* 6,6 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,21 min, 619,0/621,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: Preparación de ácido 6-bromo-3-{2-carboxi-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-

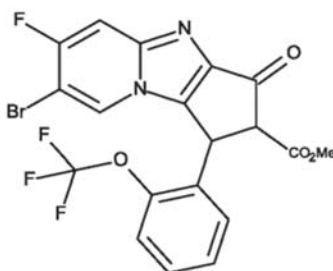
carboxílico

Una mezcla de {[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il][2-(trifluorometoxi)fenil]metil}propanodioato de dietilo (16,4 g) y HCl ac. 6 M (200 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se evaporó de nuevo con MeCN (2 x 150 ml), benceno (150 ml) y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido vítreo de color pardo (12,6 g).

Etapa 6: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3-{3-metoxi-3-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]propil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo

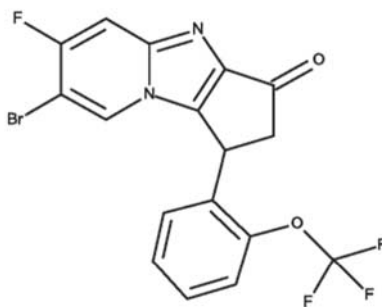
A MeOH (170 ml), mientras se agitaba y enfriaba en un baño de agua y hielo, se añadió gota a gota SOCl₂ (64,3 g, 0,54 mol, 2,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución resultante de HCl en MeOH se añadió una solución de ácido 6-bromo-3-[2-carboxi-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (12,6 g, 25,7 mmol, 1 equiv.) en una pequeña cantidad de MeOH. La solución se puso en un recipiente de vidrio de alta presión y se agitó a 50-60 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó de nuevo con benceno (3 x 100 ml). El residuo se disolvió en CHCl₃ (450 ml); se lavó con KHCO₃ ac. al 10 % (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-5 % en CHCl₃), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo claro (6,21 g, 31 % en 4 etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,72 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 5,69 (t, J 19,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,51 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,90 min, 519,0/521,0(M+H)⁺.

Etapa 7: Preparación de éster metílico del ácido 7-bromo-6-fluoro-3-oxo-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico



A -10 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de *terc*-pentóxido potásico (11,0 ml de 25 % en tolueno, 18,8 mmol, 1,6 equiv.) a una solución de 6-bromo-7-fluoro-3-{3-metoxi-3-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]propil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (6,20 g, 11,9 mmol, 1 equiv.) en tolueno (700 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 minutos, se inactivó mediante la adición de AcOH (1,5 ml) y se calentó hasta t.a. La capa orgánica se separó, se lavó con KHCO₃ ac. al 10 % (100 ml) y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-15 % en CHCl₃), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo claro (3,30 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 3,94 (d, J 2,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,91 min, 487,0/489,0 (M+H)⁺.

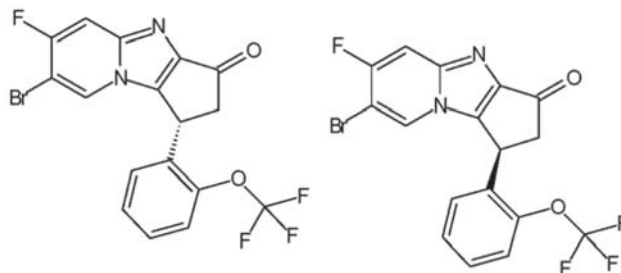
Etapa 8: Preparación de 7-Bromo-6-fluoro-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidrociclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



Una solución de éster metílico del ácido 7-bromo-6-fluoro-3-oxo-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (3,30 g, 6,78 mmol, 1 equiv.) en HCl ac. (60 ml, 6 M) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y

5 KHCO_3 ac. al 10 % (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de un lecho corto de SiO_2 y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (2,32 g, 80 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 5,15 (dd, J_1 7,1 Hz, J_2 1,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J_1 18,0 Hz, J_2 7,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, J^* 18,0, Hz, J_2 1,9 Hz, 1H); CLEM (EN^+) TR 1,91 min, 429,0/431,0 (M+H) $^+$.

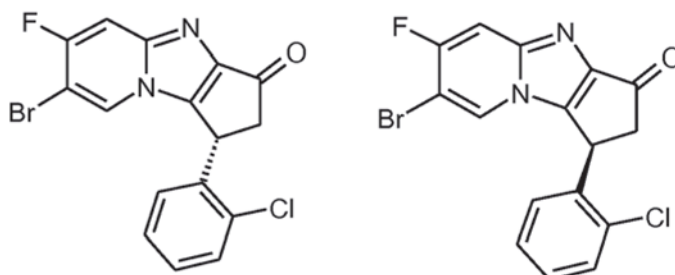
Etapa 9: Preparación de (R)-7-bromo-6-fluoro-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidrociclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (S)-7-bromo-6-fluoro-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



10 Los *compuestos del título* se aislaron por purificación quiral del *Intermedio 13* en condiciones de SFC en un Lux-Cell-4 (50 x 291 mm \times mm, flujo 360 ml/min, 25 $^\circ\text{C}$, 30 % de MeOH \rightarrow 10 min 50 % de MeOH \rightarrow 14 min, inyección de 10 ml de solución a una concentración de 30 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 7,5 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 335 mg del *Intermedio 14*. El segundo enantiómero en eluirse (TR 12,9 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 357 mg del *Intermedio 15*.

INTERMEDIOS 16 Y 17

20 (1R)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona o (1S)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

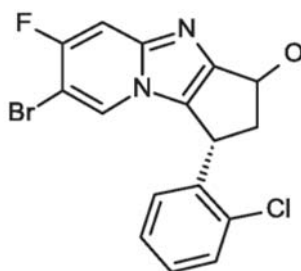


25 Se preparó 7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-formil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (30,0 g, 95,0 mmol, 1 equiv.) y cloruro de 2-clorofenil magnesio (117 mmol, 1,2 equiv.) mediante el procedimiento por etapas descrito para el *Intermedio 7* (3,70 g, rendimiento total del 7,1 % en 6 etapas).

30 Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación quiral de 7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona en condiciones de SFC en un Whelko-O1 (R,R) (50 x 227 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 $^\circ\text{C}$, CO_2 + 20 % de i-PrOH, inyección de 18 ml de solución a una concentración de 7,35 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 10,4 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Intermedio 16*. El segundo enantiómero en eluirse (TR 12,8 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Intermedio 17*. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J 9,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J 7,3 Hz, 1H), 7,34 (td, J 7,7 Hz, J 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J 7,3 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 5,21 (dd, J 7,1 Hz, J 20 Hz, 1H), 3,71 (dd, J 18,2 Hz, J 7,2 Hz, 1H), 2,65 (d, J 18,1 Hz, 1H). CLEM (EN^+) TR 1,83 min, 379,0/381,0 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 18

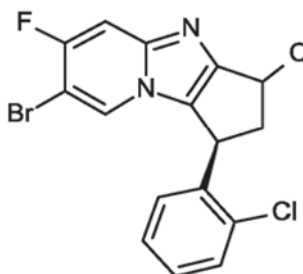
40 (R)-7-Bromo-1-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 16* (250 mg, 0,659 mmol, 1 equiv.) y borohidruro sódico (25,2 mg, 0,659 mmol 1 equiv.) por el *Método C* (250 mg, 99 %). La proporción de isómeros cis/trans fue 85/15 basado en UV CLEM. CLEM (EN⁺) TR 4,56 y 4,64 min, 381,1/383,1 (M+H)⁺

INTERMEDIO 19

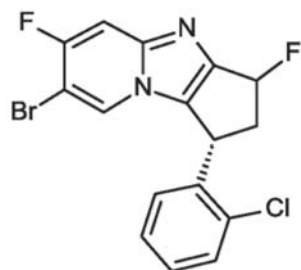
10 (S)-7-Bromo-1-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 17* (250 mg, 0,659 mmol, 1 equiv.) y borohidruro sódico (25,2 mg, 0,659 mmol 1 equiv.) por el *Método C* (250 mg, 99 %). La proporción de isómeros cis/trans fue 85/15 basado en UV CLEM. CLEM (EN⁺) TR 4,56 y 4,64 min, 381,1/383,1 (M+H)⁺

INTERMEDIO 20- MÉTODO D

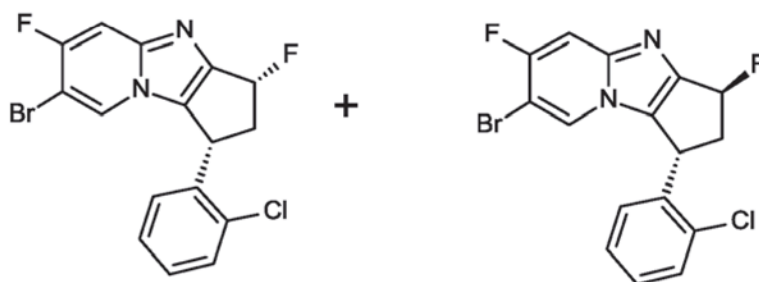
20 (R)-7-Bromo-1-(2-cloro-fenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



25 El *Intermedio 18* (250 mg, 655 mmol, 1 equiv.) se suspendió en 5 ml de DCM, y a -30 °C, se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (127 mg, 0,788 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos antes de la adición cuidadosa de una solución sat. de bicarbonato sódico (10 ml). A t.a., la mezcla en bruto se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 100 %), produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (147 mg, 67 %). CLEM (EN⁺) TR 5,12 y 5,14 min, 383,1/385,1 (M+H)⁺

INTERMEDIOS 21 Y 22

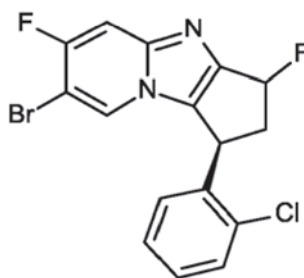
(1R,3R)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina y (1R,3S)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación quiral del *Intermedio 20* en condiciones de SFC en un Whelko-O1 (R,R) (50 x 227 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de i-PrOH, inyección de 18 ml de solución a una concentración de 7,35 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 10,4 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 50 mg de (1R,3R)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina. El segundo enantiómero en eluirse (TR 12,8 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 48 mg de (1R,3S)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina.

INTERMEDIO 23

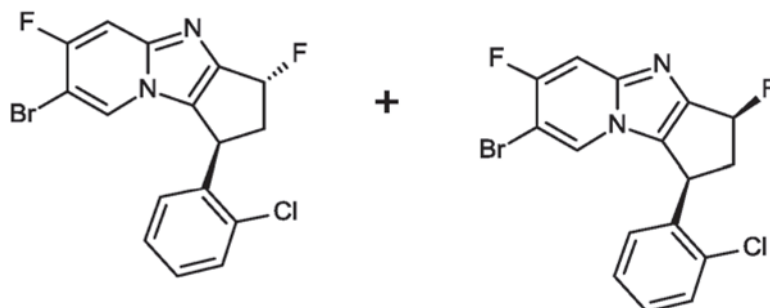
(S)-7-Bromo-1-(2-cloro-fenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19* (250 mg, 655 mmol, 1 equiv.) y trifluoruro de dietilaminoazufre (127 mg, 0,788 mmol, 1,2 equiv.) por el *Método D* (255 mg, 99 %). CLEM (EN⁺) TR 5,10 y 5,12 min, 383,1/385,1(M+H)⁺

INTERMEDIOS 24 Y 25

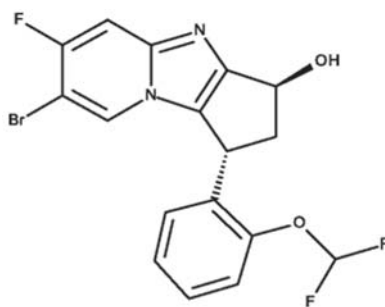
(1S,3R)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina y (1S,3S)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina.



Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación quiral del *Intermedio 23* en condiciones de SFC en un Whelko-O1 (R,R) (50 x 227 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de rPrOH, inyección de 18 ml de solución a una concentración de 6,4 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 9 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 45 mg de (1S,3R)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina. El segundo enantiómero en eluirse (TR 17 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 37 mg de (1S,3S)-7-bromo-1-(2-clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina.

INTERMEDIO 26

(1R,3S)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

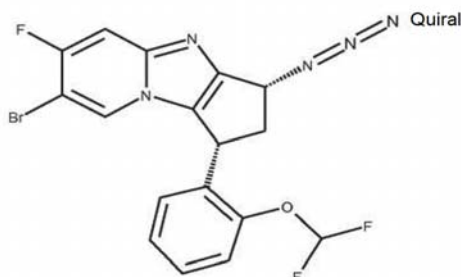


El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 13* (4,64 g, 11,3 mmol, 1equiv.) y borohidruro sódico (0,431 g, 1 equiv.) por el *Método C* para producir 7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol. Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación quiral de 7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol en condiciones de SFC en un Lux-Cell-4 (50 x 291 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de MeOH, inyección de 6,8 ml de solución a una concentración de 100 g/l). El primer diastereómero en eluirse (TR 4,61 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir (1R,3R)-7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol (2,08 g, 44,6 %). CLEM (EN⁺) TR 4,02 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺. El segundo diastereómero en eluirse (TR 8,74 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *compuesto del título* (0,425 g, 9,1 %). CLEM (EN⁺) TR 3,98 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 27

15

(1R,3R)-3-Azido-7-bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

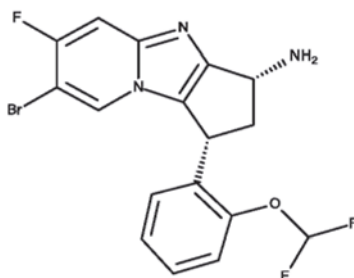


El *Intermedio 26* (0,100 g, 1,0 equiv.) se disolvió en 0,5 ml de tolueno. A 0 °C, se añadió gota a gota difenilfosforilazida (1,3 equiv.), seguido de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h y a t.a. durante 16 h. La mezcla se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 110 mg (100 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (EN⁺) TR 5,12 min, 438,0/440,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 28

(1R,3R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina



30

El *Intermedio 27* (110 mg, 1,0 equiv.) se disolvió en 1,5 ml de una mezcla (2:1) de tolueno:agua. Se añadió resina de trifenilfosfina (1,5 equiv., 3 mmol/g) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a t.a. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y se extrajo con HCl 1 N. La fase ac. se neutralizó con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar 30 mg (29 %) del *compuesto del título*, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (EN⁺) TR 3,40 min, 412,0/414,0 (M+H)⁺.

35

INTERMEDIO 29 - MÉTODO Eácido (2-tiomorfolinopirimidin-5-il)borónico

5 Se disolvieron ácido 2-cloropirimidin-5-borónico (52,3 mmol, 8,53 g), tiomorfolina (52,3 mmol, 5,3 ml) y TEA (52,3 mmol, 7,3 ml) en EtOH (100 ml) y se calentaron a 80 °C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se trituró con Et₂O, produciendo el *compuesto del título* (8,64 g, 74 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H); 8,06 (s, 2H); 4,08 (m, 4H); 2,59 (m, 4H). CLEM (EN⁺) TR 0,21 min 226,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 30Ácido [2-[(1R,5S)-7-oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il]pirimidin-5-il]borónico; cloruro de trietilamonio

15 El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-borónico (1,13 g, 7,14 mmol) y (1S,5R)-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-7-ona (1,00 g, 7,13 mmol) por el *Método E* (2,70 g, 94,7 %). Este material se usó en bruto en reacciones de acoplamiento posteriores sin la necesidad de retirada o separación de la sal de TEA asociada. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (s, 2H), 8,35 (d, 1H, J 4,7 Hz, NH), 8,08 (s, 2H), 4,88-4,75 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,05 (c, 6H, J 7,1 Hz, TEA), 2,57 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,18 (t, 9H, J 7,1 Hz, trietilamina).

INTERMEDIO 314-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperazin-2-ona

25 El *compuesto del título* se preparó a partir de 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (3,5 g, 14,5 mmol) y piperazin-2-ona (1,6 g, 16,0 mmol) por el *Método E* (2,0 g, 45 %). δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,57 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,26 (s, 12H). CLEM (EN⁺) TR 1,12 min, 305,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 32(1S,4S)-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

30 El *compuesto del título* se preparó a partir de clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1:1) (406 mg, 2,99 mmol) y 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (650 mg, 2,70 mmol) por el *Método E* (580 mg, 70 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,59 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,32 (s, 12H).

INTERMEDIO 33-MÉTODO F4-(5-Bromopirimidin-2-il)tetrahidropiran-4-ol

40 Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (2,95 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,77 g, 7,72 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,91 g de producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El aceite en bruto de color naranja se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 10-100 % en heptano) para proporcionar 762 mg (42 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 4H), 2,37 (td, J 12,3, 11,6, 6,3 Hz, 2H), 1,54 (dd, J 13,6, 2,0 Hz, 2H).

INTERMEDIO 34 - MÉTODO G[4-(5-bromopirimidin-2-il)tetrahidropiran-4-il]oxi-trimetil-silano

55 Se añadió cloruro de trimetilsililo (277 mg, 2,55 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 33* (85 %, 740 mg, 2,43 mmol) e imidazol (198 mg, 2,91 mmol) en DCM (15 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron más cantidades de cloruro de trimetilsililo (66 mg, 0,61 mmol) e imidazol (40 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se lavó con agua (2 x 15 ml) y la fase ac. se extrajo de nuevo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, el aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-15 % en heptano) para proporcionar 623 mg (77 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo, que cristalizó tras un periodo de reposo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,80 (s, 2H), 3,90 (td, J 11,0, 2,5 Hz, 2H), 3,74 (dt, J 11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,26 (ddd, J 14,1, 10,4, 4,4 Hz, 2H), 1,99 (dt, J 11,6, 2,1 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

INTERMEDIO 35 - MÉTODO H

trimetil-[4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]tetrahidropiran-4-il]oxi-silano

- 5 Una solución del *Intermedio 34* (623 mg, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se trató con bis-pinacolatodiboro (573 mg, 2,26 mmol) y acetato potásico (0,35 ml, 5,64 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición de aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (77 mg, 0,09 mmol) y después se agitó a 80 °C durante 1 h. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución al 10 % p/v de ácido cítrico en agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite en
- 10 bruto de color pardo resultante por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 10-40 % en heptano). Las fracciones pertinentes se combinaron para proporcionar 228 mg (25 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó tras un periodo de reposo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,01 (s, 2H), 3,91 (t, J 9,9 Hz, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,98 (d, J 13,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 0,00 (s, 9H).

15 INTERMEDIOS 36 y 37

Los siguientes intermedios se prepararon por el *Método E* a partir de 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina usando la amina adecuada.

Intermedio n.º	Nombre del compuesto	RMN ¹ H/CLEM
36	(1R,5S)-8-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,53 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,69 (d, J 10,8 Hz, 2H), 3,57 (d, J 10,7 Hz, 2H), 2,03 (d, J 7,0 Hz, 2H), 1,93 (d, J 4,7 Hz, 2H), 1,25 (s, 12H). CLEM (EN ⁺) TR 1,37 min, 318,0 (M+H) ⁺ .
37	(1R,3R,6R,TR)-2-[5-(Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-5,8-dioxa-2-azatriciclo[4,3,0,03,7]nonano	CLEM (EN ⁺) TR 1,17 min, 332,0 (M+H) ⁺ .

20

INTERMEDIOS 38 a 43

Los siguientes intermedios se prepararon por el *Método F* a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina usando la cetona sustituida adecuada.

25

Intermedio n.º	Cetona	Nombre del compuesto	RMN ¹ H/CLEM
38	ciclobutanona	1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclobutanol	RMN ¹ H (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,80 (s, 2H), 2,57 (dddd, J 11,2, 5,2, 4,4, 2,5 Hz, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 2H). CLEM (EN ⁺) TR 1,06 min, 229,0/231,0 (M+H) ⁺ .
39	oxetan-3-ona	3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,07 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,94 (d, J 6,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J 6,5 Hz, 2H).
40	3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo	3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxi-azetidín-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,84 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,35 (d, J 9,0 Hz, 2H), 4,22 (d, J 9,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)
41	1-metilpiperidin-4-ona	4-(5-bromopirimidin-2-il)-1-metil-piperidin-4-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,20 min, 272,0/274,0 (M+H) ⁺ .
42	tetrahidrotiopiran-4-ona	4-(5-bromopirimidin-2-il)tetrahidrotiopiran-4-ol	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,78 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,23 (td, J 13,6, 2,4 Hz, 2H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,35 (td, J 13,2, 3,7 Hz, 2H), 1,88 (d, J 13,5 Hz, 2H).
43	tetrahidrofurano-3-ona	3-(5-bromopirimidin-2-il)tetrahidrofurano-3-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 2,46 (dt, J 12,6, 8,9 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J 12,6, 6,4, 3,5 Hz, 1H).

INTERMEDIOS 44-48

Los siguientes intermedios se prepararon por el *Método G* a partir de los *Intermedios 38 a 43* precursores correspondientes.

30

Intermedio n.º	Material de partida	Nombre del compuesto	RMN ¹ H/CLEM
44	Int 38	[1-(5-bromopirimidin-2-il) ciclobutoxi]-trimetil-silano	RMN ¹ H (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,91 (s, 2H), 2,76 (tt, J 8,6, 3,1 Hz, 2H), 2,43 (cd, J 9,6, 2,7 Hz, 2H), 1,85 (tdd, J 13,1, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), -0,02 (s, 9H).
45	Int 39	[3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-il] oxi-trimetil-silano	RMN ¹ H (250 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,11 (s, 2H), 4,97 (d, J 7,0 Hz, 2H), 4,75 (d, J 7,0 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).
46	Int 40	3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-trimetilsililoxi-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,82 (s, 2H), 4,48 (d, J 9,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J 9,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,05 (s, 9H).
47	Int 41	[4-(5-bromopirimidin-2-il)-1-metil-4-piperidil]oxi-trimetil-silano	RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,80 (s, 2H), 3,47 (d, J 13,4 Hz, 2H), 3,32 - 3,10 (m, 2H), 2,81 (d, J 4,9 Hz, 3H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,45 (d, J 13,7 Hz, 2H), -0,09 (d, J 1,7 Hz, 9H).
48	Int 43	[3-(5-bromopirimidin-2-il) tetrahidrofurano-3-il]oxitrimetil-silano	CLEM (EN ⁺) TR 1,40 min, 317,0/319,0 (M+H) ⁺

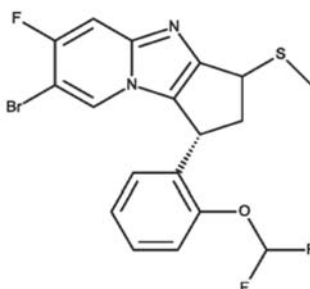
INTERMEDIOS 49-53

5 Los siguientes Intermedios pueden sintetizarse a partir de los *Intermedios 44-48* precursores correspondientes por el Método H.

Intermedio n.º	Material de partida	Nombre del compuesto	RMN ¹ H/CLEM
49	Int 44	trimetil-[1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il] ciclobutoxi]silano	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,03 (s, 2H), 2,79 (tt, J 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 1,86 (dddd, J 13,2, 9,9, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), -0,03 (s, 9H).
50	Int 45	trimetil-[3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]oxetan-3-il]oxi-silano	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (d, J 10,6 Hz, 2H), 5,00 (d, J 6,8 Hz, 2H), 4,75 (d, J 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H), -0,06 (s, 9H)
51	Int 46	3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-trimetilsililoxi-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,04 (s, 2H), 4,52 (d, J 9,2 Hz, 2H), 4,17 (d, J 9,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 12H), 0,02 (s, 9H).
52	Int 47	trimetil-[[1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-4-piperidil]oxi]silano	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,00 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,35 (m, 5H), 2,13 (d, J 12,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), -0,07 (s, 9H).
53	Int 48	trimetil-[3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il] tetrahidrofurano-3-il]oxi-silano	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,01 (s, 2H), 4,25 (d, J 9,1 Hz, 1H), 4,15 (td, J 8,4, 6,9 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 2,72 (dt, J 12,7, 8,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 0,01 (s, 9H). CLEM (EN ⁺) TR 1,58 min, 365,0 (M+H) ⁺ .

INTERMEDIO 54

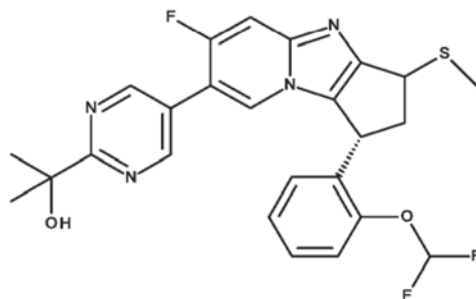
10 (R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-metilsulfanil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *Ejemplo 19* (80 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió TEA (32 µl, 0,23 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (18 µl, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con DCM (5 ml) y después se añadió agua (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 95 mg de mesilato en bruto en forma de un residuo de color pardo. El residuo en bruto se disolvió en THF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió tiometóxido sódico (27 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 24 h. Se añadió 15-Corona-5 (42 mg, 0,19 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió más cantidad de tiometóxido sódico (27 mg, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano), para proporcionar 46 mg (47 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color naranja pálido. CLEM (EN⁺) TR 1,99 min, 443,0/445,0 (M+H)⁺.

15 **INTERMEDIO 55**

2-{5-[(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-metilsulfanil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-propan-2-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 54* (45 mg, 0,10 mmol) y éster de boronato de 2-pirimidin-2-il propan-2-ol (40 mg, 0,15 mmol), por el *Método A*, para dar (10 mg, 19 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de cristalización pálido. CLEM (EN⁺) TR 1,81 min, 501,0 (M+H)⁺.

25 **INTERMEDIO 56**

4-(5-Bromopiridin-2-il)oxan-4-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir de 2,5dibromopiridina (5 g, 21,11 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,92 ml, 0,03 mol) por el *Método F* (2,11 g, 39 %). CLEM (EN⁺) TR 1,53 min, 258,0/260,0 (M+H)⁺.

35 **INTERMEDIO 57**

[4-(5-bromo-2-piridil)tetrahidropiran-4-il]oxi-trimetil-silano

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 56* (2,11 g, 8,17 mmol) y cloruro de trimetilsililo (1,35 ml, 10,63 mmol) por el *Método G* (2,55 g, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 4H), 2,18 (ddd, *J* 14,7, 11,0, 4,8 Hz, 2H), 1,89 (dd, *J* 14,2, 2,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

45 **INTERMEDIO 58**

trimetil-[4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]tetrahidropiran-4-il]oxi-silano

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 57* (1 g, 3,03 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (923 mg, 3,63 mmol) por el *Método H*, (1,78 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 3,90 (td, *J* 11,1, 2,2 Hz, 2H), 3,82 (dt, *J* 11,3, 4,0 Hz, 2H), 2,22 (ddd, *J* 15,1, 11,3, 4,7 Hz, 2H), 1,91 (d, *J* 11,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,00 (s, 9H).

55 **INTERMEDIO 59**

4-(5-bromopirimidin-2-il)-1,1-dioxo-tian-4-ol

Se añadió peryodato sódico (10,53 g, 49,23 mmol) a una solución del *Intermedio 42* (3,46 g, 12,31 mmol) en una mezcla de agua (54 ml) y MeOH (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó progresivamente durante

3 h antes de calentarse a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo usando EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo brillante, que se suspendió en EtOAc caliente (5 ml) y después se diluyó con heptano (15 ml). La mezcla se dejó reposar durante 15 minutos y el sólido resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,54 g (67 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,60 (td, J 13,9, 3,6 Hz, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,89 (td, J 14,2, 3,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H).

INTERMEDIO 60

[4-(5-bromopirimidin-2-il)-1,1-dioxo-tian-4-il]oxi-trimetil-silano

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 59* (2,54 g, 8,27 mmol), cloruro de trimetilsililo (1,18 ml, 9,21 mmol) por el *Método G* (2,7 g, 86 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,81 (s, 2H), 3,44 (td, J 13,5, 3,6 Hz, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 4H), 0,00 (s, 9H). CLEM (EN⁺) TR 2,03 min, 379,0/381,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 61

[1,1-dioxo-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]tian-4-il]oxi-trimetil-silano

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 60* (2,7 g, 7,12 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,16 g, 8,51 mmol) por el *Método H* (1,93 g, 59 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 1,32 (s, 12H), 0,00 (s, 9H).

INTERMEDIO 62

1,1-dióxido de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-1,4-tiazinano

El *compuesto del título* se preparó a partir de dióxido de tiomorfolina (562 mg, 4,16 mmol) y 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (1 g, 4,16 mmol) por el *Método E* (1,38 g, 85 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 4H), 3,25 - 3,12 (m, 4H), 1,28 (s, 12H).

INTERMEDIO 63

terc-Butil-ciclopent-3-en-1-iloxi-dimetil-silano

Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (10 g, 118,9 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C, después se añadió 1H-imidazol (17,29 ml, 261,5 mmol), seguido de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (21,5 g, 142,7 mmol) y se calentó hasta t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con LiCl a 5 % (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-10 % en hexanos) para proporcionar 17,2 g (73 %) del *producto del título* en forma de un líquido incoloro y transparente. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,66 (s, 2H), 4,53 (tt, J 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J 15,2, 6,8 Hz, 2H), 2,27 (dd, J 15,3, 3,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

INTERMEDIO 64

3-[terc-Butil(dimetil)silil]oxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente 1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)diazenio (6,07 ml, 48,4 mmol) en DCM (4 ml) mediante una bomba de jeringa durante 6 h a la solución agitada del *Intermedio 63* (8 g, 40,3 mmol) y acetato de rodio (II) (178,24 mg, 0,4 mmol) en DCM (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a t.a. La mezcla se agitó durante 14 h a t.a., después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 5-30 % en heptano) para proporcionar 7,15 g (59 %) del *compuesto del título* como una mezcla de isómeros (exo: endo; 2,5:1) en forma de un aceite incoloro y transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,12 - 4,03 (m, 2H), 2,13 (dd, J 13,0, 7,2 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J 13,2, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 4H), 1,51 (d, J 14,7 Hz, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 4H), 0,88 - 0,82 (m, 9H), 0,04-0,03 (m, 6H).

INTERMEDIO 65

3-Hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota TBAF 1 M (68,13 ml) a la solución agitada del *Intermedio 64* (95 % puro, 10,2 g, 34,06 mmol) en THF (100 ml) a t.a., después la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color parduzco claro. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida

para proporcionar 9,4 g (en bruto) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color rojizo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,15 - 4,05 (m, 2H), 2,26 (dd, *J* 13,1, 7,1 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 4H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 3H).

5 **INTERMEDIO 66**

(1S,5R)-3-Oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 65* (60 % puro, 9,4 g, 33,14 mmol) se disolvió en DCM (100 ml). peryodinato de Dess-Martin (28,11 g, 0,07 mol) se añadió en forma de un sólido y la mezcla se agitó a t.a durante 15 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico sat. (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 30-100 % en heptano) para proporcionar 3,15 g (56 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,15 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,66 (ddt, *J* 18,5, 3,9, 1,6 Hz, 2H), 2,31 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* 1,7 Hz, 2H), 2,18 (td, *J* 3,4, 1,6 Hz, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 3H).

INTERMEDIO 67

20 (1S,5S,6R)-3-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 66* (3 g, 17,84 mmol) se disolvió en tolueno seco (60 ml), se añadió DIPEA (12,5 ml, 71,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Se añadió anhídrido tríflico (12 ml, 71,35 mmol), la temperatura ascendió a 70 °C y la reacción se enfrió de nuevo usando un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 45 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico sat. (2 x 100 ml). Los lavados ac. se extrajeron con EtOAc (200 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-20 % en heptano) para proporcionar 2,73 g (51 %) del *producto del título*. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,87 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 4,14 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,00 (dd, *J* 17,2, 6,2 Hz, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,32 - 1,16 (m, 3H).

INTERMEDIO 68

35 (1S,5S,6R)-3-(Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

El *Intermedio 67* (2,73 g, 9,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se desgasificó usando una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (3,46 g, 13,64 mmol), acetato potásico (2,68 g, 27,28 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0,15 g, 0,27 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (0,22 g, 0,27 mmol) y la reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados ac. se extrajeron de nuevo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-40 % en heptano) para proporcionar 2,0 g (59 %) del *compuesto del título*. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,66 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 4,11 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,44 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 16H).

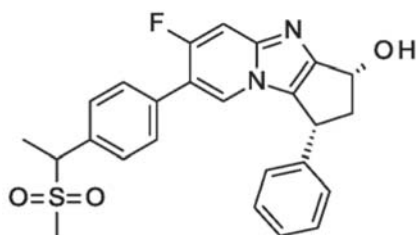
INTERMEDIO 69

2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

50 Se disolvieron 2-(4-bromofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (0,93 mmol, 300 mg), bis(glicolato de neopentilo)diboro (1,91 mmol, 450 mg) y acetato potásico (2,88 mmol, 285 mg) en DMSO (5 ml). Esto se desgasificó con tres ciclos vacío y nitrógeno antes de la adición de Pd(dppf)Cl₂ (5 mol%). Después, la reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. Después de dejarse enfriar a t.a., la solución se filtró a través de celite y se repartió entre EtOAc y agua. La capa ac. se llevó a pH10 con una solución al 10 % de hidróxido sódico y se lavó con EtOAc. Después, la capa básica ac. resultante se redujo a pH 5 usando HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (255 mg, 77 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (s, 1H); 7,82 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* 8,0 Hz, 2H); 3,77 (s, 4H); 0,96 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,49 min 287,0 (M-[CH₂-C(CH₃)₂-CH₂]+3H)⁺.

60 **INTERMEDIO 70**

(1R,3R)-6-Fluoro-7-[4-(1-metanosulfonil-etil)-fenil]-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 75* (0,2 g, 0,5794 mmol, 1,0 equiv.) y tri-sec-butilborohidruro de litio (0,8691 ml, 0,8691 mmol, 1,5 equiv.) por el *Método B* (0,2 g). CLEM (EN⁺) TR 1,45 min, 451,0 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 71

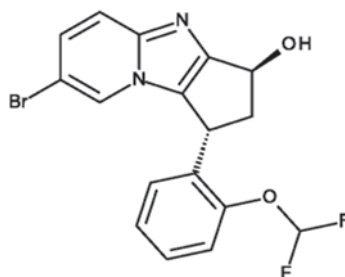
9-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

10 El *compuesto del título* se preparó a partir de 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (2,04 g, 15,8 mmol) y 2-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (3,8 g, 15,8 mmol) por el *Método E* (2,0 g, 76 %). CLEM (EN⁺) TR 1,80 min, 334,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 72

15

(1R,3S)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 2* (0,50 g, 1,2 mmol) y borohidruro sódico (0,05 g, 1,4 mmol) por el *Método C* para producir (R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol. El *compuesto del título* se aisló mediante purificación quiral de (R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol en condiciones de SFC en un Lux-Cell-4 (50 x 291 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de MeOH, inyección de 6,8 ml de solución a una concentración de 100 g/l). El primer diastereómero en eluirse (TR 4,61 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir (1R,3R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol. El segundo diastereómero en eluirse (TR 8,74 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *compuesto del título*. CLEM (EN⁺) TR 1,43 min, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 73

N-[4-Bromofenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

35 A una suspensión de 1-bromo-4-metanosulfonilbenceno (5 g, 22,8 mmol), MgO (3,68 g, 91,3 mmol), tetraquis(acetato-κO)dirrodio(Rh-Rh) (0,25 g, 0,570 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (5,16 g, 45,6 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se añadió bis(acetiloxi)fenil-lambda-3-yodano (11,03 g, 34,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y la torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo claro (5,7 g, 97 %). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 - 7,75 (m, 4H), 3,45 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,27 min, 330,0/332,0 (M+H)⁺.

40

INTERMEDIO 74

(4-bromofenil)-imino-metil-oxo-λ⁶-sulfano

45

A una solución del *Intermedio 73* (5,7 g, 17,1 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió carbonato potásico (11,6 g, 83,7 mmol). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. La mezcla se redujo al vacío, después se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fracción orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (4,00 g, 96 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,65 (s, 1H). CLEM (EN⁺) TR 0,81 min,

50

234,0/236,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 75

5 Imino-metil-oxo-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-λ⁶-sulfano

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 74* (4 g, 15,4 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4,69 g, 18,5 mmol) por el *Método H* (3,05 g, 60 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 - 7,98 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

10

INTERMEDIO 76

1-óxido de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-1,4-tiazinano

15 El *compuesto del título* se preparó a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina (1,98 g, 6,95 mmol) y 1-óxido de tiomorfolina (1,3 g, 8,34 mmol) por el *Método E* (1,63 g, 85 %). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (s, 2H), 4,64 - 4,39 (m, 2H), 4,28 - 4,00 (m, 2H), 2,94 - 2,63 (m, 4H). CLEM (EN⁺) TR 1,13 min, 276/278 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 77

20

N-[4-(5-bromopirimidin-2-il)-1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

25 A una suspensión del *Intermedio 76* (600 mg, 2,17 mmol), MgO (350 mg, 8,69 mmol), tetraquis(acetato-κO)dirrodio(Rh-Rh) (24 mg, 0,05 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (491 mg, 4,35 mmol) se añadió bis(acetiloxi)(fenil)-lambda~3~-yodano (1,05 g, 3,26 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a t.a. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (706 mg, 83 %). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,41 (s, 2H), 4,76 - 4,50 (m, 2H), 4,21 - 4,01 (m, 2H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,22 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,32 min 387/389 (M+H)⁺.

30

INTERMEDIO 78

1-óxido de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-1-imino-1,4-tiazinano

35 El *Intermedio 77* (706 mg, 1,81 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió K₂CO₃ (1,25 g, 9,03 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, seguido de MeOH al 0-10 % en DCM) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (452 mg, 83 %). RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,36 (s, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,08 (t, J 5,3 Hz, 4H). CLEM (EN⁺) TR 0,91 min, 291,0/293,0 (M+H)⁺.

40

INTERMEDIO 79

1-óxido de 1-imino-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-1,4-tiazinano

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 78* (0,46 g, 1,57 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,48 g, 1,88 mmol) por el *Método H* (0,327 g, 53 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 (s, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 3,23 (dd, J 12,4, 3,9 Hz, 2H), 3,11 (ddd, J 12,9, 8,2, 3,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 12H). CLEM (EN⁺) TR 1,13 min, 339,0 (M+H)⁺.

50

INTERMEDIO 80

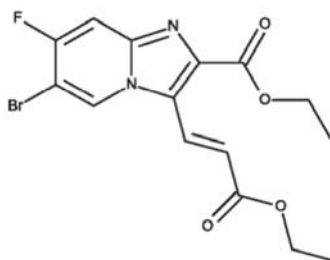
Ácido [2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]borónico

55 Una solución de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (1 g, 6,32 mmol), morfolina (2,19 ml, 25,26 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,32 mmol) en etanol (25 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió lentamente agua (50 ml) a la mezcla de reacción para formar un precipitado, que se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color crema (950 mg, 70 %). δH (250 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,68 (ddd, J 23,4, 5,7, 3,9 Hz, 8H). CLEM (EN⁺) 210,0 (M+H)⁺.

60

INTERMEDIO 81

6-Bromo-3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



Se disolvió 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (5 g, 11,62 mmol) en DMF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Na₂CO₃ (1,36 g, 12,79 mmol) en agua (6,4 ml). Se añadieron prop-2-enoato de etilo (1,36 ml, 12,79 mmol) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (0,47 g, 0,58 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre hielo y el matraz se lavó con agua (4 x 10 ml). La mezcla acuosa combinada se agitó durante 45 min, se calentó a t.a. La suspensión se recogió por filtración, lavando con agua (x 3). El sólido se secó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 20-35 % en Heptano) y el *compuesto del título* se aisló en forma de un sólido de color amarillo (1,60 g, 36 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 (d, J 6,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J 16,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,51 (c, J 7,1 Hz, 2H), 4,33 (c, J 7,1 Hz, 2H), 1,47 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,95 min, 385,0/387,0 (M+H)⁺.

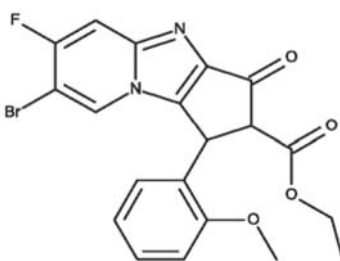
15 **INTERMEDIO 82**

6-Bromo-3-[3-etoxi-1-(2-metoxifenil)-3-oxopropil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Una suspensión de (1Z)-cicloocta-1,5-dieno - clororrodio (1:1) (128 mg, 0,26 mmol) en dioxano seco (15 ml) y agua (3 ml) se sometió a ultrasonidos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 min. La solución de color amarillo resultante se agitó a t.a. durante 30 min antes de añadirse a una suspensión del *Intermedio 81* (1 g, 2,60 mmol) y ácido (2-metoxifenil)borónico (986 mg, 6,49 mmol) en dioxano seco (15 ml) y K₂CO₃ (502 mg, 3,63 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó en el reactor de microondas (200 W, 100 °C) durante 30 min. La reacción enfriada se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en Heptano) y el *compuesto del título* se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,76 g, 53 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J 6,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,96 (td, J 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 5,34 (dd, J 10,5, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (cd, J 7,1, 1,2 Hz, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,25 (dd, J 16,9, 5,1 Hz, 1H), 1,38 (td, J 7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,13 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 3,76 min, 493,0/495,0 (M+H)⁺.

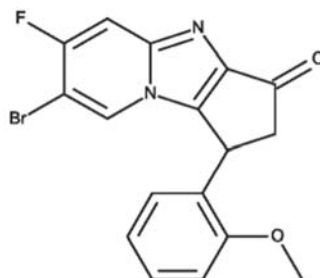
INTERMEDIO 83, MÉTODO L

7-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

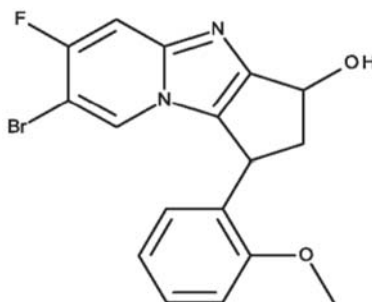


El *Intermedio 82* (372 mg, 0,75 mmol) se destiló azeotrópicamente con tolueno seco (2 x 5 ml) y después se disolvió en tolueno seco (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota *pterc*-pentóxido potásico (0,59 ml, solución 2 M en tolueno, 1,2 mmol) a la solución agitada mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió más cantidad de solución de *terc*-pentóxido potásico (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más a 0 °C, después se inactivó con ácido acético (0,1 ml). La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-70 % en Heptano) y el *compuesto del título* se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,18 g, 46 %). CLEM (EN⁺) TR 1,97 min, 447,0/449,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 84, MÉTODO M

7-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxifenil)-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

5 A una solución del *Intermedio 83* (180 mg, 0,4 mmol) en 4:1 de DMSO/agua desionizada (5 ml) se burbujeó nitrógeno a su través durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 36 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua desionizada (1 ml) y se calentó de nuevo a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-80 % en Heptano) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja (53 mg, 35 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,31 (td, *J* 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* 6,9, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* 18,4, 7,0 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* 18,4, 2,2 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 3,03 min, 375,0/377,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 857-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 84* (53 mg, 0,14 mmol) y una solución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de litio en THF (0,09 ml, 0,7 equiv.) por el *Método B* (42 mg, 60 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* 6,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* 7,3, 2,9 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J* 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,53 (dt, *J* 14,2, 8,0 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* 14,1, 3,4 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,08 min, 379,0/381,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 862-(5-bromopirimidin-2-il)propan-2-ol

30 El *compuesto del título* se preparó a partir de n-BuLi 2,5 M en hexano (14,7 ml, 36,9 mmol), 5-bromo-2-yodopirimidina (10 g, 35,1 mmol), tolueno (200 ml) y acetona (2,83 ml, 38,6 mmol) por el *Método F* (2,86 g, 37 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 1,59 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,26 min, 219,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 872-(5-bromopirimidin-2-il)propan-2-amina

40 El *Intermedio 86* (1,00 g, 4,61 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (1,28 ml, 8,53 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua (60 ml) y el pH se ajustó a 14 usando una solución 6 M de hidróxido sódico en agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo de color amarillo resultante (0,92 g) se disolvió en dioxano (6 ml), la solución se cargó en un tubo a presión, se añadió agua (4 ml) y una solución concentrada de cloruro de hidrógeno (12 M, 5 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua (60 ml), y el pH se ajustó a 14 usando una solución 6 M de

hidróxido sódico en agua. La mezcla se extrajo con una mezcla 1:1 de isopropanol:cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de cristalización de color pardo (621 mg, 46 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,53 (s, 6H).

5

INTERMEDIO 88

N-[2-(5-bromopirimidin-2-il)propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

10 Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (627 mg, 2,87 mmol) y *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (994 µl, 5,75 mmol) a una solución del *Intermedio 87* (621 mg, 2,87 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml). Los lavados acuosos se combinaron, se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color

15 naranja resultante se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en Heptano) para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (300 mg, 33 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,40 (s, 9H). CLEM (EN⁺) TR 1,35 min, 219,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 89

20

N-[2-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 88* (300 mg, 0,95 mmol), pinacol éster de diboro (361 mg, 1,42 mmol) y acetato potásico (279 mg, 2,85 mmol) en dioxano (5 ml) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio diclorometano (39 mg, 0,05 mmol) por el *Método H* (149 mg, 36 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,35 (s, 12H). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 282,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 90

30

(Z)-3,3-difluoro-N'-hidroxiciclobut-1-carboximidamida

Una solución de 3,3-difluorociclobutano-1-carbonitrilo (1 g, 8,54 mmol) en etanol (15 ml) se trató con hidroxilamina (50 % en agua) (5,25 ml, 86,0 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml),. El producto se extrajo de nuevo con 1:1 de IPA/CHCl₃ (3 x 60 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma de color naranja (545 mg, 42 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,84 - 2,59 (m, 5H). CLEM (EN⁺) TR 0,25 min, 151,0 (M+H)⁺.

35

40

INTERMEDIO 91

3,3-difluorociclobutano-1-carboximidamida

45 El *Intermedio 90* (1,1 g, 7,33 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadió anhídrido acético (1,04 ml, 11 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (4,8 g, 73,27 mmol) y la reacción continuó en agitación a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con ácido acético, el disolvente se concentró al vacío. El ácido acético se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 30 ml) para proporcionar una goma/sólido. Esto se sometió a ultrasonidos en éter (30 ml) durante 5

50 min y se filtró. El sólido se secó al aire durante 1,5 h, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (1,41 g, 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15 (s, 1H), 2,84 (s, 4H). CLEM (EN⁺) TR 0,15 min, 135,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 92

55

5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)pirimidina

El *Intermedio 91* (75 %, 1 g, 3,86 mmol) y (2Z)-2-bromo-3-(dimetilamino)prop-2-enal (0,825 g, 4,63 mmol) se disolvieron en EtOH (30 ml) y se calentaron a 80 °C durante 2,45 h. La mezcla de reacción se dejó reposar a t.a. durante 18 h y se calentó a 80 °C durante 2 h y después a 90 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a 80 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y se añadieron DCM (50 ml) y agua (25 ml). Los extractos orgánicos se filtraron a través de Celite y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-80 % en heptano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite transparente (130 mg, 13 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 2H), 3,59 (pd, J 8,6, 3,0 Hz, 1H), 2,99 (dt, J 65 16,6, 8,5 Hz, 4H). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min, 251,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 932-(3,3-difluorociclobutil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 92* (174 mg, 0,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (212,89 mg, 0,84 mmol), acetato potásico (205,7 mg, 2,1 mmol), dioxano (2 ml) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (28,53 mg, 0,03 mmol) por el *Método H* (306 mg, 93 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 2H), 3,63 (pd, *J* 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,11 - 2,88 (m, 5H). CLEM (EN⁺) TR 0,94 min, 215,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 941-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1-ona

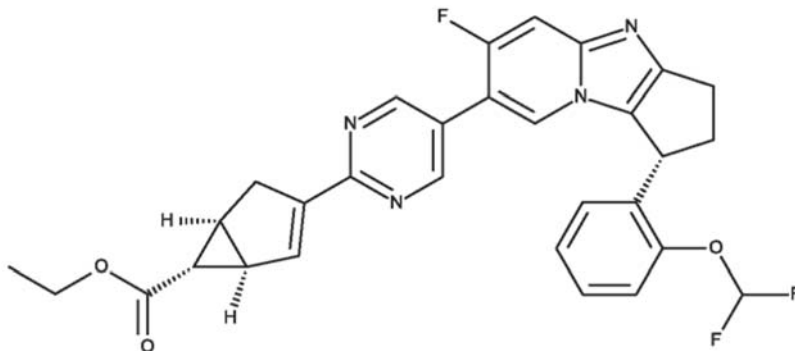
- 15 Se disolvieron 5-bromo-2-yodopirimidina (16 g, 56,16 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estannano (25 g, 69,22 mmol) en tolueno (500 ml) y se purgaron con N₂ durante 10 min. Se añadió cloruro de paladio (2+) - trifenilfosfano (1:2:2) (3,5 g, 4,99 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. Se añadieron agua (70 ml) y HCl 6 M (280 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosamente durante 4 h. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado (aproximadamente 300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color dorado-amarillo (7,9 g, 70 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

INTERMEDIO 95

- 25 5-bromo-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina
- 30 Se añadió gota a gota BAST (50 % en tolueno) (28 ml, 75,94 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 94* (3,9 g, 19,4 mmol) en DCM anhidro (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 18 h. Se añadió BAST (50 % en tolueno) (6 ml, 16,27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo agitado/NaHCO₃ (sat., ac., 50 ml). La capa orgánica se separó y el producto en bruto se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de una solución de color pardo en tolueno (5,51 g, 95,5 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 2,05 (t, *J* 18,6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 962-(1,1-difluoroetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

- 40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 95* (75 %, 5,5 g, 18,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5,5 g, 21,66 mmol), acetato potásico (3,5 ml, 56,04 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (0,75 g, 0,92 mmol) por el *Método H* (3,3 g, 42,9 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, *J* 2,9 Hz, 2H), 2,03 (td, *J* 18,6, 4,2 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* 3,9 Hz, 12H).

INTERMEDIO 97(1S,5S,6R)-3-(5-((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

- 50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 17* (150 mg, 0,38 mmol), el *Intermedio 68* (150 mg, 0,38 mmol), carbonato sódico 2 M (0,65 ml), dioxano (3 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (31 mg, 0,04 mmol) por el *Método A* (150 mg, 72 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* 1,4 Hz,

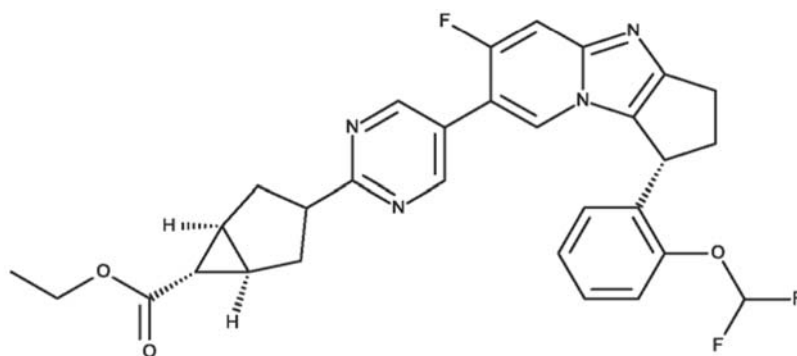
2H), 7,53 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,11 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J 74,3, 73,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J 8,4, 5,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 3H), 2,62 (dc, J 4,8, 2,3 Hz, 1H), 2,43 (dtt, J 13,1, 6,4, 3,9 Hz, 2H), 1,28 - 1,24 (m, 4H). CLEM (EN⁺) TR 3,05 min, 547,0 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 98

(1R,5S,6R)-3-(5-((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

10



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 97* (150 mg, 0,28 mmol), acetato de etilo (12 ml), trietilamina (38 μ l, 0,28 mmol), paladio sobre carbono (10 %, 30 mg, 0,024 mmol) por el procedimiento descrito para el *Ejemplo 96*, produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite pálido (105 mg, 70 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 11,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J 74,2, 73,2 Hz, 1H), 4,96 (dd, J 8,5, 5,1 Hz, 1H), 4,07 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,77 (tt, J 9,0, 4,3 Hz, 1H), 3,23 (dtd, J 13,3, 8,9, 4,6 Hz, 1H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,98 (ddd, J 15,5, 8,7, 5,9 Hz, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (dd, J 6,7, 3,7 Hz, 2H), 1,21 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,97 min, 549,0 (M+H)⁺.

15

20

INTERMEDIO 99

5-bromo-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina

25

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 86* (6 g, 26,8 mmol) y DAST (5,3 ml, 40,3 mmol) por el *Método D*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 2H), 1,78 (d, J 21,7 Hz, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,89 min, 293,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 100

30

2-(2-fluoropropan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 99* (1,09 g, 4,98 mmol), pinacol éster de diboro (1,9 g, 7,46 mmol), acetato potásico (1,46 g, 14,93 mmol), dioxano (10 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (203 mg, 0,25 mmol) por el *Método H* (945 mg, 22 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 2H), 1,79 (d, J 21,7 Hz, 6H), 1,36 (s, 12H). CLEM (EN⁺) TR 1,02 min, 185,0 (M+H)⁺.

35

INTERMEDIO 101

5-bromo-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etenil}pirimidina

40

Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *tert*-Butil(dimetil)sililo (16,36 g, 61,88 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 94* (8,65 g, 43,03 mmol) y trietilamina (8,62 ml, 61,88 mmol) en DCM anhidro (300 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla se dejó calentar hasta t.a. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (300 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 1-8 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (9,09 g, 84 %). CLEM (EN⁺) TR 2,37 min, 317,0 (M+H)⁺.

45

INTERMEDIO 102

50

5-bromo-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]ciclopropil}pirimidina

A una solución agitada de tBuOK (1,21 g, 0,01 mol) en DMSO anhidro (25 ml) se añadió en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (2,51 g, 11,42 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 45 min. Después, se añadió gota a gota

una solución del *Intermedio 101* (0,90 g, 2,86 mmol) en DMSO anhidro (25 ml) durante 10 min a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Después, se añadió EtOAc (125 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 125 ml) y salmuera (1 x 125 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, DCM al 5-40 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo claro (0,44 g, 47 %). CLEM (EN⁺) TR 2,38 min, 331,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 103

2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]ciclopropil}-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 102* (0,44 g, 1,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,4 g, 1,59 mmol), acetato potásico (0,39 g, 3,97 mmol), dioxano (10 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (54,06 mg, 0,07 mmol) por el *Método H* (720 mg, 96 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 1,53 - 1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,34 - 1,31 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,95 min, 377,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 104, MÉTODO N

2-(Difluorometoxi)-4-fluorobenzaldehído

Se disolvió hidróxido potásico (40,04 g, 713,72 mmol) en agua (100 ml) y se dejó enfriar, después se añadió acetonitrilo (100 ml) y la solución se enfrió a -20 °C donde se congeló. Se añadió 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5 g, 35,69 mmol), seguido gota a gota de [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (12,68 ml, 71,37 mmol) y la reacción se agitó a -20 °C durante 30 min. La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 0-40 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite transparente (3,5 g, 51 %). RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,88 (dd, J 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J 7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 2H).

INTERMEDIO 105

Clorhidrato del ácido 6-bromo-3-{2-carboxi-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]etil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

Se calentaron 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2 g, 6,97 mmol), el *Intermedio 104* (2,65 g, 13,93 mmol) y L-prolina (80,21 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 14 h, seguido de 120 °C hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con NaOH 6 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. (pH ~3-4) y se extrajo con IPA: CHCl₃ (1:1) (2 x 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (3,3 g, 55 %). CLEM (EN⁺) TR 1,70 min, 491,0/493,0 (M+H)⁺.

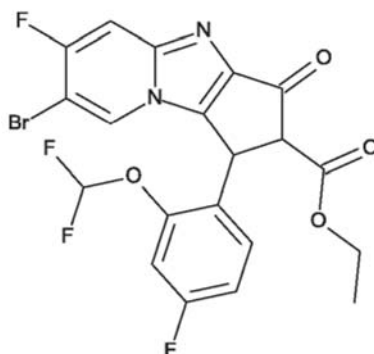
INTERMEDIO 106, MÉTODO O

6-Bromo-3-{1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-3-etoxi-3-oxopropil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (1,78 ml, 18,76 mmol) a la solución agitada del *Intermedio 105* (3,3 g, 3,75 mmol), *N,N*-dimetilformamida (58,05 µl, 0,75 mmol) en DCM (25 ml), se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se inactivó con etanol (10 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. Esto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (950 mg, 46 %). CLEM (EN⁺) TR 1,49 min, 547,0/549,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 107

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

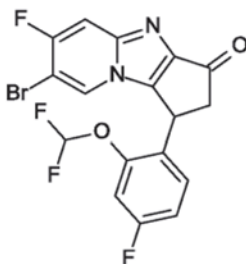


El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 106* (900 mg, 1,64 mmol) y *terc*-pentóxido potásico (1,48 ml, 2,63 mmol) por el *Método L* (490 mg, 55 %). CLEM (EN⁺) TR 2,00 min, 501,0/503,0 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 108

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

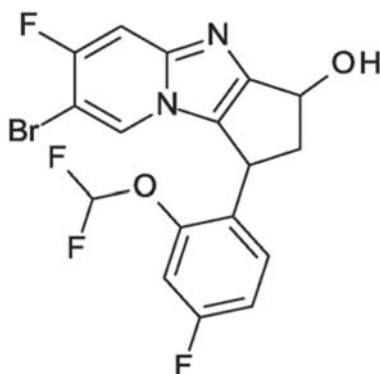


10

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 107* (490 mg, 0,68 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (285 mg, 77 %). CLEM (EN⁺) TR 1,96 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 109

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 108* (275 mg, 0,64 mmol), tri-*sec*-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,64 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (165 mg, 56 %). CLEM (EN⁺) TR 1,76 min, 431,0/433,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 110

25

2-(Difluorometoxi)-5-fluorobenzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (4,42 ml, 35,69 mmol), hidróxido potásico (40,04 g, 713,72 mmol), agua (100 ml), acetonitrilo (100 ml), [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (12,68 ml,

71,37 mmol) por el *Método N* (2,4 g, 35 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (d, *J* 3,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J* 9,0, 7,3, 3,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,63 (t, *J* 72,4 Hz, 1H).

INTERMEDIO 111 -MÉTODO P

5

Ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]propanoico

Se calentaron 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2 g, 6,97 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,01 g, 13,93 mmol), el *Intermedio 110* (2,65 g, 13,93 mmol) y L-prolina (80,21 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 14 h, seguido de 120 °C hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con acetato de etilo (50 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío a la mitad del volumen y se dejó reposar durante 30 min. El precipitado sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (25 ml) para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (1,6 g, 33 %). CLEM (EN⁺) TR 1,85 min, 519,0/521,0 (M+H)⁺.

15

INTERMEDIO 112

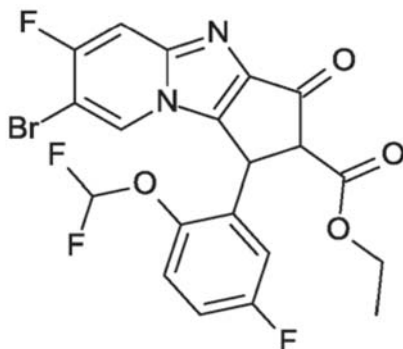
6-Bromo-3-{1-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]-3-etoxi-3-oxopropil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir de cloruro de oxalilo (1,17 ml, 12,33 mmol), el *Intermedio 111* (1,6 g, 2,47 mmol), *N,N*-dimetilformamida (38,13 µl, 0,49 mmol) y DCM (25 ml) por el *Método O* (1,3 g, 96 %). CLEM (EN⁺) TR 2,13 min, 547,0/549,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 113

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



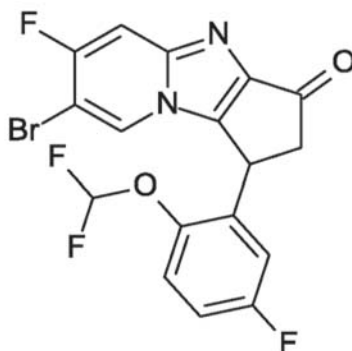
30

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 112* (1,3 g, 2,38 mmol), tolueno (80 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico (2,13 ml, 3,8 mmol) por el *Método L* (380 mg, 25 %). CLEM (EN⁺) TR 1,98 min, 501,0/503,0 (M+H)⁺.

35

INTERMEDIO 114

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

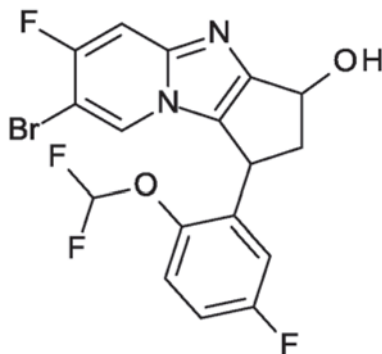


El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 113* (380 mg, 0,61 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (265 mg, 97 %). CLEM (EN⁺) TR 1,87 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 115

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

5



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 114 (265 mg, 0,62 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,62 ml) y THF (10 ml) por el Método B (180 mg, 65 %). CLEM (EN⁺) TR 1,73 min, 431,0/433,0 (M+H)⁺.

10

INTERMEDIO 116

2-(Difluorometoxi)-4,5-difluorobenzaldehído

15 El compuesto del título se preparó a partir de hidróxido potásico (67,5 g, 1203 mmol), agua (100 ml), MeCN (50 ml), 4,5-difluoro-2-hidroxibenzaldehído (9,5 g, 60,09 mmol) y [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (12,8 ml, 72,10 mmol), de acuerdo con el Método N (3,95 g, 12 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (d, J 3,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 1H), 7,17 (dd, J 10,2, 6,1 Hz, 1H), 6,68 (t, J 71,8 Hz, 1H).

INTERMEDIO 117

Ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]propanoico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2 g, 6,97 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,74 g, 18,98 mmol), el Intermedio 116 (3,95 g, 18,98 mmol) y L-prolina (80,21 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) por el Método P (3 g, 56 %). CLEM (EN⁺) TR 1,98 min, 537,0/539,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 118

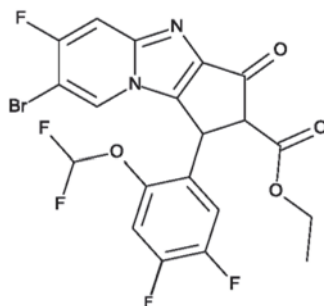
30

6-Bromo-3-{1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-3-etoxi-3-oxopropil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de oxalilo (1,86 ml, 19,54 mmol), el Intermedio 117 (-70 %, 3 g, 3,91 mmol), N,N-dimetilformamida (60,47 μl, 0,78 mmol) en DCM (25 ml) por el Método O (2,0 g, 89 %). CLEM (EN⁺) TR 2,16 min, 565,0/567,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 119

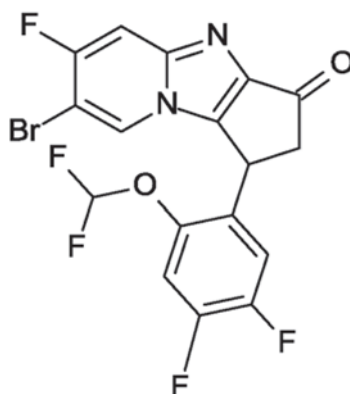
40 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 118* (1,96 g, 3,47 mmol), tolueno (70 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico (3,11 ml, 5,55 mmol, 25 % p/p en tolueno) por el *Método L* (1,6 g, 58 %). CLEM (EN⁺) TR 2,02 min, 519,0/521,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 120

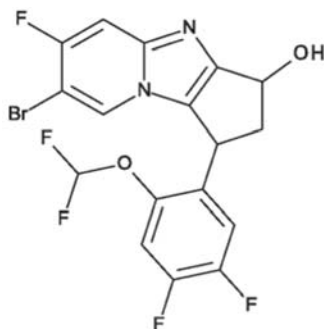
10 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 119* (1,6 g, 2 mmol), DMSO (25 ml) y agua (5 ml) por el *Método M* (512 mg, 51 %). CLEM (EN⁺) TR 2,02 min, 447,0/449,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 121

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 120* (512 mg, 1,03 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (1,03 ml) en THF (15 ml) por el *Método B* (354 mg, 76 %). CLEM (EN⁺) TR 1,78 min, 449,0/451,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 122

Ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]propanoico

30 El *compuesto del título* se preparó a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3,8 g, 13,24 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,82 g, 26,47 mmol), 2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzaldehído (5,03 g, 26,47 mmol) y L-prolina (152,39 mg, 1,32 mmol) en acetonitrilo (30 ml) por el *Método P* (3,4 g, 33 %). CLEM (EN⁺) TR

1,78 min, 519,0/521,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 123

5 6-Bromo-3-{1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-3-etoxi-3-oxopropil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

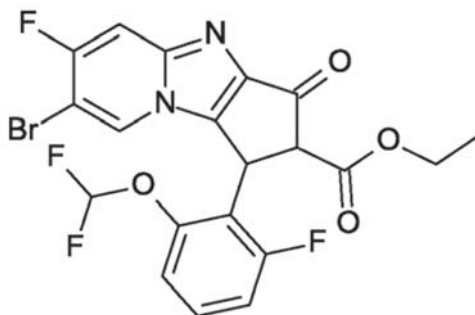
El *compuesto del título* se preparó a partir de cloruro de oxalilo (2,05 ml, 21,61 mmol), el *Intermedio 122* (3,4 g, 4,32 mmol), *N,N*-dimetilformamida (66,85 µl, 0,86 mmol) en DCM (25 ml) por el *Método O* (1,2 g, 44 %). CLEM (EN⁺) TR 2,16 min, 547,0/549,0 (M+H)⁺.

10

INTERMEDIO 124

15 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

15



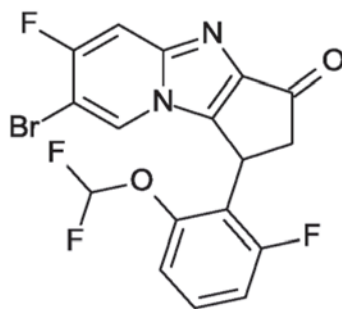
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 123* (1,2 g, 2,13 mmol), tolueno (50 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico en tolueno (1,91 ml, 3,4 mmol) por el *Método L* (0,8 g, 56 %). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 501,0/503,0 (M+H)⁺.

20

INTERMEDIO 125

25 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

25



25

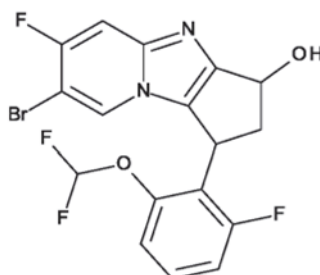
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 124* (800 mg, 1,2 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (265 mg, 40 %). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

30

INTERMEDIO 126

35 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

35



35

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 125* (265 mg, 0,48 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,48 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (170 mg, 79 %). CLEM (EN⁺) TR 1,68 min, 431,0/433,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 127

5

Ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-(3-clorofenil)propanoico

El *compuesto del título* se preparó a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3 g, 10,45 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,01 g, 20,9 mmol), 3-clorobenzaldehído (2,94 g, 20,9 mmol) y L-prolina (60,15 mg, 0,52 mmol) y MgSO₄ (2 g, 16,62 mmol) en acetonitrilo (30 ml) por el *Método P* (4,6 g, 58 %). CLEM (EN⁺) TR 1,96 min, 469,0/471,0 (M+H)⁺.

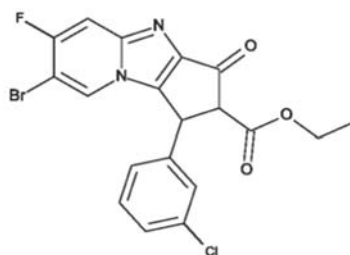
INTERMEDIO 128

15 6-Bromo-3-[1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir de cloruro de oxalilo (0,66 ml, 9,11 mmol), el *Intermedio 127* (4,6 g, 6,07 mmol) en EtOH (50 ml) por el *Método O* (2,9 g, 96 %). CLEM (EN⁺) TR 2,23 min, 497,0/499,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 129

20 7-bromo-1-(3-clorofenil)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

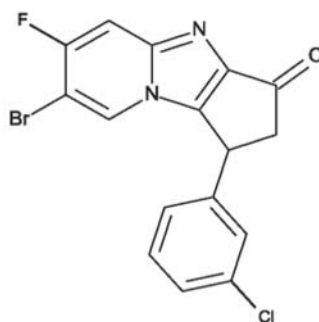


25

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 128* (2,9 g, 5,83 mmol), tolueno (50 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico en tolueno (5,23 ml, 9,32 mmol) por el *Método L* (540 mg, 15 %). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 451,0/453,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 130

30 7-bromo-1-(3-clorofenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



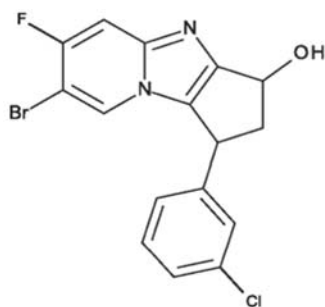
35

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 129* (540 mg, 0,9 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (360 mg, 97 %). CLEM (EN⁺) TR 1,29 min, 379,0/381,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 131

40

7-bromo-1-(3-clorofenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 130* (360 mg, 0,87 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,87 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (260 mg, 62 %). CLEM (EN⁺) TR 1,64 min, 381,0/383,0 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 132

Ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]propanoico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3 g, 10,45 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,01 g, 20,9 mmol), 5-cloro-2-(difluorometoxi) benzaldehído (4,96 g, 24,03 mmol) y L-prolina (60,15 mg, 0,52 mmol) y MgSO₄ (2 g, 16,62 mmol) en acetonitrilo (30 ml) por el *Método P* (4,1 g, 53 %). CLEM (EN⁺) TR 1,98 min, 535,0/537,0 (M+H)⁺.

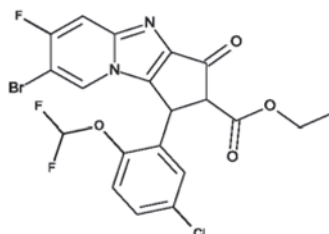
INTERMEDIO 133

6-Bromo-3-[1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-etoxi-3-oxopropil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de oxalilo (0,6 ml, 8,27 mmol), el *Intermedio 132* (4,1 g, 5,51 mmol) en EtOH (50 ml) por el *Método O* (2,0 g, 65 %). CLEM (EN⁺) TR 2,19 min, 563,0/565,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 134

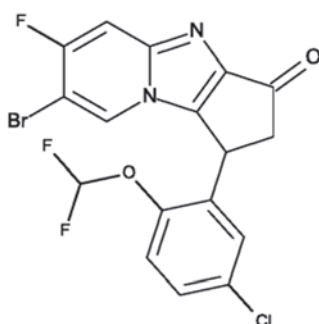
25 7-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



30 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 133* (2,01 g, 3,57 mmol), tolueno (50 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico en tolueno (3,2 ml, 5,7 mmol) por el *Método L* (450 mg, 16 %). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 517,0/519,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 135

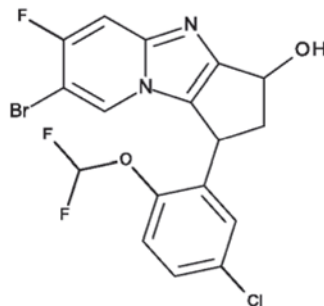
35 7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 134* (450 mg, 0,56 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (275 mg, 99 %). CLEM (EN⁺) TR 1,31 min, 445,0/447,0 (M+H)⁺.

5 INTERMEDIO 136

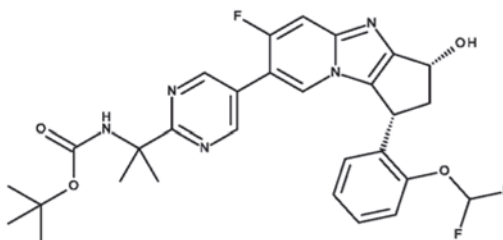
7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 135* (275 mg, 0,56 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,56 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (230 mg, 75 %). CLEM (EN⁺) TR 1,77 min, 447,0/449,0 (M+H)⁺.

15 INTERMEDIO 137

[(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)propan-2-il]carbamato de *t*-butilo



20 El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 16* (150 mg, 0,31 mmol), el *Intermedio 89* (145 mg, 0,34 mmol), carbonato sódico 2 M (0,46 ml), dioxano (3 ml) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio diclorometano (25 mg, 0,03 mmol) por el *Método A* (78 mg, 44 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* 74,5, 72,9 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,44 (dt, *J* 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* 3,8 Hz, 1H), 3,61 (dt, *J* 14,2, 8,2 Hz, 1H), 2,42 (dt, *J* 14,1, 3,6 Hz, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,40 (s, 9H). CLEM (EN⁺) TR 1,78 min, 570,0 (M+H)⁺.

30 INTERMEDIO 138

3-Metil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]azetidín-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 3-metilazetidín-3-ol por el *Método E*. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,45 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

35 INTERMEDIO 139

3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

40 A una solución de 1-boc-3-azetidínona (11,3 g, 58,4 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (9,22 g, 64,3 mmol) en THF (100 ml) enfriada a ~ -5 °C en un baño de hielo/salmuera se añadió en porciones fluoruro de cesio (9,77 g, 64,3 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a t.a., el análisis de TLC después de 4 h indicó el consumo completo del material de partida y un componente menos polar. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite obtenido de este modo se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló

azeotrópicamente con tolueno (3 x 150 ml) para dar la sal trifluoroacetato del *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (15 g). RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO): δ/ppm 9,48 (s, 2H), 7,95 (d, J 0,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J 13,1 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H).

5 El compuesto obtenido de este modo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

INTERMEDIO 140

1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

10

A una solución del *Intermedio 2* (12 g) en MeCN (150 ml) se añadió trietilamina (30 ml) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (16 g) y la reacción se agitó a 65 °C durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo sólido se trituró y se lavó con agua destilada para dar un sólido de color beige y se secó a alto vacío para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (18,5 g). RMN ¹H (300 MHz, d₆ DMSO): δ/ppm 8,53 (2H, s), 7,46 (1H, s), 4,33-4,31 (2H, m), 4,10-4,08 (2H, m), 1,29 (12H, s). CLEM (EN⁺) TR 1,14 min, 346,0 (M+H)⁺.

15

INTERMEDIO 141

1-(5-bromopirimidin-2-il)-3,3-difluorociclobutan-1-ol

20

El *compuesto del título* se preparó a partir de n-BuLi 2,5 M en hexano (6,08 ml, 15,20 mmol), 5-bromo-2-yodopirimidina (4,24 g, 14,88 mmol), tolueno (45 ml) y 3,3-difluorociclobutanona (1,74 g, 16,37 mmol) por el *Método F* (329 mg, 8,3 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,54 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,83 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,50 min, 267,0 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 142

5-bromo-2-{3,3-difluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}pirimidina

30

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 141*, (0,33 g, 1,24 mmol), cloruro de trimetilsililo (0,175 ml, 1,36 mmol), imidazol (0,101 g, 1,49 mmol) en diclorometano (5 ml) por el *Método G* (349 mg, 83 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 2H), 3,47 (ddd, J 14,7, 12,3, 9,3 Hz, 2H), 2,99 (ddd, J 14,6, 13,6, 12,1 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H). CLEM (EN⁺) TR 2,23 min, 233,0 (M+H)⁺.

35

INTERMEDIO 143

2-{3,3-difluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclobutil}-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

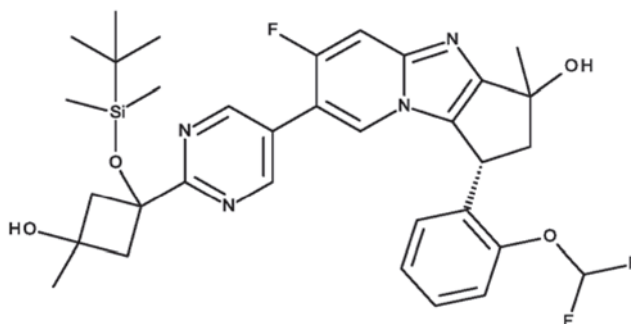
40

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 142* (329 mg, 0,98 mmol), pinacol éster de diboro (372 mg, 1,46 mmol), acetato potásico (287 mg, 2,93 mmol) en dioxano (6 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio diclorometano (40 mg, 0,05 mmol) por el *Método H* (200 mg, 53 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 2,98 (td, J 14,2, 11,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,26 (s, 16H). CLEM (EN⁺) TR 1,89 min, 302,0 (M+H)⁺.

45

INTERMEDIO 144

(1R)-7-[2-(1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



50

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (0,6 g, 1,4 mmol), el *Intermedio 165* (0,65 g, 1,54 mmol), PdCl₂.dppf (0,11 g, 0,14 mmol), K₂CO₃ 2 M en agua (2,11 ml) en 1,4-dioxano (12 ml) por el *Método A* (0,484 g, 54 %).

55

INTERMEDIO 145

6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

5 Se disolvió 5-bromopiridin-2-amina (60 g, 347 mmol) en 1,4-dioxano (1011 ml) y se añadió sulfato de magnesio (125 g, 1040 mmol), seguido de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (84 g, 386 mmol, 54 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se añadió trietilamina (43,7 g, 432 mmol, 60 ml), y la suspensión resultante se diluyó con una mezcla de EtOH al 10 % en DCM (500 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOH al 10 % en DCM (500 ml), hasta que solo quedó MgSO₄ en el filtro de cristal. El filtrado se concentró al vacío y se agitó en agua (1,5 l), usando un agitador mecánico.

10 El precipitado se retiró por filtración y se lavó concienzudamente con agua y se secó al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (90,0 g, 93 %). CLEM (EN⁺) TR 1,71 min, 269,0/271,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 146

15 Ácido 3-(6-bromo-2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]propanoico

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 145* (76 g, 282 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (81 g, 564 mmol), 5-cloro-2-(difluorometoxi) benzaldehído (131 g, 564 mmol) y L-prolina (1,62 g, 14,11 mmol) y MgSO₄ (102 g, 847 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) por el *Método P* (115 g, 79 %). CLEM (EN⁺) TR 2,04 min, 517,0/519,0 (M+H)⁺.

20

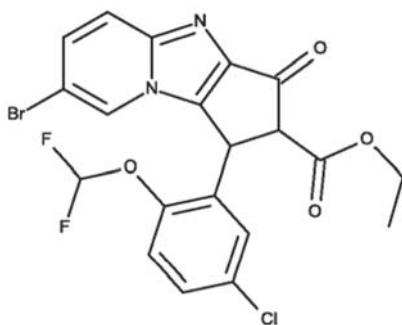
INTERMEDIO 147

25 6-bromo-3-[1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-etoxi-3-oxopropil]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir de cloruro de tionilo (50,0 g, 420 mmol), el *Intermedio 146* (108,7 g, 210 mmol) en EtOH (1 l) por el *Método O* (94,5 g, 82 %). CLEM (EN⁺) TR 2,20 min, 545,0/547,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 148

30 7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 147* (72 g, 132 mmol), tolueno (860 ml) y *terc*-butóxido sódico en tolueno (31,7 g, 330 mmol) por el *Método L* (31,6 g, 48 %). CLEM (EN⁺) TR 2,12 min, 499,0/501,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 149

ácido 5-bromo-2-ciclobutilpirimidin-4-carboxílico

45 A una suspensión agitada de clorhidrato de ciclobutanocarboximidamida (1:1) (2 g, 14,9 mmol) en etanol (16 ml) se añadió etóxido sódico 2 M en etanol (15 ml, 29,7 mmol) a t.a. La suspensión se calentó a 50 °C durante 5 minutos antes de la adición gota a gota de una solución de ácido mucobromico (2,68 g, 10,4 mmol) en etanol (8 ml) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, se añadió más cantidad de etóxido sódico 2 M en etanol (7,5 ml, 14,9 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos más a 50 °C. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico 2 N (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml).

50 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se redujeron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una solución 2 N de hidróxido sódico (50 ml), la fase acuosa se separó y se lavó con EtOAc (100 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 4 usando ácido clorhídrico 2 M y se extrajeron de nuevo en diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se redujeron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color naranja pálido (830 mg, 19 %). RMN ¹H (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 3,81 (p, J 8,1 Hz, 1H), 2,55 - 2,35 (m, 4H), 2,18 - 2,05 (m, 1H),

55

2,01 - 1,86 (m, 1H).

INTERMEDIO 150

5 5-bromo-2-ciclobutilpirimidina

El *Intermedio 149* (830 mg, 2,91 mmol) en p-xileno (10 ml) se calentó a 140 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en Heptano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (250 mg, 40 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,71 (s, 2H), 3,78 (p, J 8,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 4H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H).

INTERMEDIO 151

15 2-ciclobutil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 150* (250 mg, 1,17 mmol), pinacol éster de diboro (447 mg, 1,76 mmol), acetato potásico (345 mg, 3,52 mmol) y dioxano (5 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (48 mg, 0,06 mmol) por el *Método H* (310 mg, 90 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,95 (s, 2H), 3,84 (p, J 8,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 2H), 2,40 (c, J 9,8, 8,9 Hz, 2H), 2,09 (h, J 9,2 Hz, 1H), 1,94 (c, J 9,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H).

INTERMEDIO 152

25 8-(5-bromopirimidin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina (10 g, 34,4 mmol), tolueno (200 ml), n-butillitio 2,5 M en hexano (16 ml, 40 mmol) y 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (6,14 g, 38,2 mmol) en tolueno seco (40 ml) por el *Método F* (5,96 g, 38 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,77 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,00 (t, J 3,3 Hz, 4H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,73 (t, J 15,4 Hz, 4H).

INTERMEDIO 153

30 5-bromo-2-{1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il}pirimidina

El *Intermedio 152* (2 g, 4,44 mmol), oxiclóruo de fósforo (0,58 ml, 6,23 mmol) y piridina (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió cuidadosamente hielo, seguido de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (20 ml) y después se extrajo en diclorometano (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 0-40 % en Heptano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,05 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 (s, 2H), 7,21 (dt, J 4,1, 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,81 (ddt, J 6,5, 4,3, 1,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J 3,6 Hz, 2H), 1,92 (t, J 6,6 Hz, 2H).

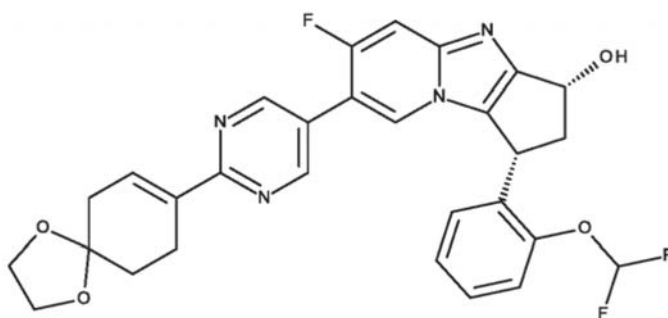
INTERMEDIO 154

45 2-{1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il}-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 153* (1,05 g, 3,53 mmol), pinacol éster de diboro (1,35 g, 5,30 mmol), acetato potásico (1,05 g, 10,06 mmol), dioxano (10 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (145 mg, 0,17 mmol) por el *Método H* (1,36 g, 99 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,92 (s, 2H), 7,27 (d, J 4,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,86 (ddt, J 6,5, 4,3, 1,9 Hz, 2H), 2,57 (d, J 3,4 Hz, 2H), 1,93 (t, J 6,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H).

INTERMEDIO 155

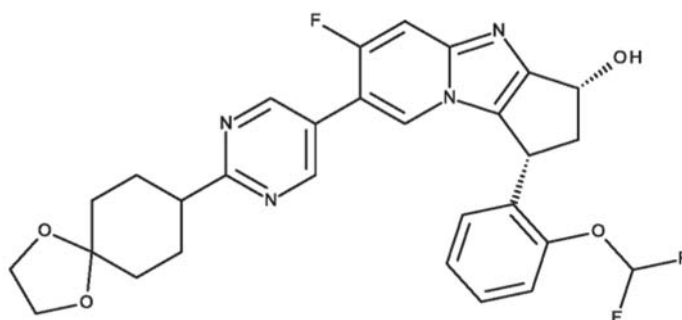
55 (1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* (300 mg, 0,62 mmol), el *Intermedio 154* (286 mg, 0,74 mmol), una solución 2 M de carbonato sódico en agua (0,93 ml, 1,85 mmol), dioxano (3 ml) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio diclorometano (50 mg, 0,06 mmol) por el *Método A* (146 mg, 40 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,70 (d, *J* 1,1 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* 74,6, 72,9 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* 4,6 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,43 (dt, *J* 14,1, 3,5 Hz, 1H), 1,94 (t, *J* 6,5 Hz, 2H).

INTERMEDIO 156

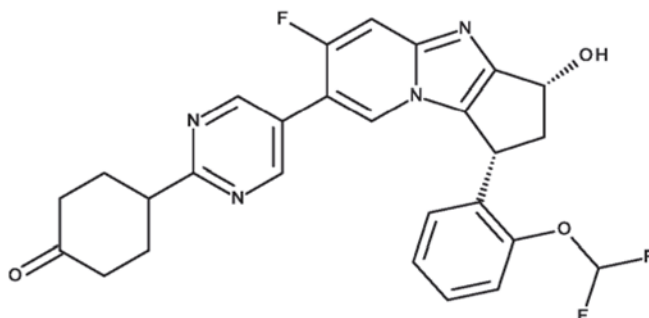
(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Una solución 0,05 M del *Intermedio 155* (120 mg, 0,22 mmol) en EtOH (4,32 ml) y trietilamina (30 μl, 0,22 mmol) se pasó 10 veces a través del H-cube usando Pd al 10 %/C Cat-cart a 1,0 ml/min, 50 °C y una presión de 100 bar en una atmósfera de hidrógeno controlada. El producto en bruto se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en heptano seguido de MeOH al 1-50 % en EtOAc) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (38 mg, 23 %). CLEM (EN⁺) TR 1,11 min, 553,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 157

4-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)ciclohexanona



El *Intermedio 156* (70 mg, 0,09 mmol, pureza del 70 %), ácido clorhídrico 4 N (0,60 ml) y THF (2,0 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en heptano, seguido de MeOH al 1-100 % en EtOAc), produciendo el

5 *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (43 mg, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J 1,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,67 (dd, J 74,8, 72,6 Hz, 1H), 5,46 (dd, J 7,3, 3,0 Hz, 1H), 4,89 (dd, J 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J 23,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,41 (tt, J 10,7, 3,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 4H), 2,47 - 2,35 (m, 3H), 2,21 (ddt, J 16,8, 11,9, 5,3 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,05 min, 509,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 158

2,2-dimetilpropanoato de 2,2-dicloro-3-oxociclobutilo

10 A una mezcla agitada de pivalato de vinilo (30 g, 234 mmol) y cinc (31 g, 474 mmol) en éter (250 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (34 ml, 304 mmol) en éter (250 ml) durante 2,5 h en un baño de agua mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 15 - 30 °C. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó a su través con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar *el compuesto del título* en forma de un líquido de color naranja. (68 g, 97 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,40 (dd, J 8,4, 6,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J 18,9, 8,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, J 18,9, 6,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H).

INTERMEDIO 159

2,2-dimetilpropanoato de 3-oxociclobutilo

20 Se añadió cinc (74 g, 1,1 mol) a ácido acético (200 ml) con agitación y la suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota *el Intermedio 158* (68 g, 228 mmol) en ácido acético (300 ml) durante 2 h. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1,5 h. La reacción se filtró y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se diluyó con EtOAc (800 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 250 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 250 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-10 % en heptano), produciendo *el compuesto del título* en forma de un aceite incoloro y transparente (11 g, 28 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5,26 - 5,19 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

INTERMEDIO 160

2,2-dimetilpropanoato de 3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutilo

35 *El compuesto del título* se preparó a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina (16,7 g, 58,8 mmol), DCM (200 ml), n-BuLi 2,5 M en hexano en hexano (23,5 ml), *el Intermedio 159* (10 g, 58,8 mmol) en DCM (50 ml) por el *Método F*, produciendo *el compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (7,6 g, 35 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 2H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

INTERMEDIO 161

1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclobutano-1,3-diol

45 *El Intermedio 160* (6 g, 16,4 mmol) se disolvió en MeOH (120 ml) y se añadió K₂CO₃ (11,3 g, 82 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a t.a. La reacción se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar *el compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (2,94 g, 73 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,98 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,08 (d, J 6,2 Hz, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 2H).

INTERMEDIO 162

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiciclobutan-1-ona

55 A una solución agitada del *Intermedio 161* (2 g, 8,1 mmol) en DCM (200 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,1 g, 9,8 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y la suspensión resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-30 % en heptano) para proporcionar *el compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (1,37 g, 69 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,04 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,37 - 3,21 (m, 2H).

INTERMEDIO 163

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]ciclobutan-1-ona

65

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 196* (1,37 g, 5,64 mmol), DMF (20 ml), 1H-imidazol (1,9 g, 28,18 mmol) y *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (2,0 g, 13,5 mmol) por el *Método G* (1,6 g 79 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,06 (s, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5

INTERMEDIO 164

3-(5-bromopirimidin-2-il)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-metilciclobutan-1-ol

10 El *Intermedio 163* (1,35 g, 3,78 mmol) se disolvió en éter seco (40 ml) en una atmósfera de N₂ con agitación y se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota MeMgBr 3 M en éter dietílico (2,52 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y después agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, DCM al 0-100 % en heptano) para proporcionar el *compuesto del*

15 *título* en forma de un aceite transparente (1,19 g, 84 %). Isómero principal, abundancia de ~70 %: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,14 (s, 6H).

Isómero menor, abundancia ~30 %: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

20

INTERMEDIO 165

3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-metil-3-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclobutan-1-ol

25 Se preparó a partir del *Intermedio 164* por el *Método H*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 9,02 (s, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,27 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,16 (s, 6H).

INTERMEDIO 166

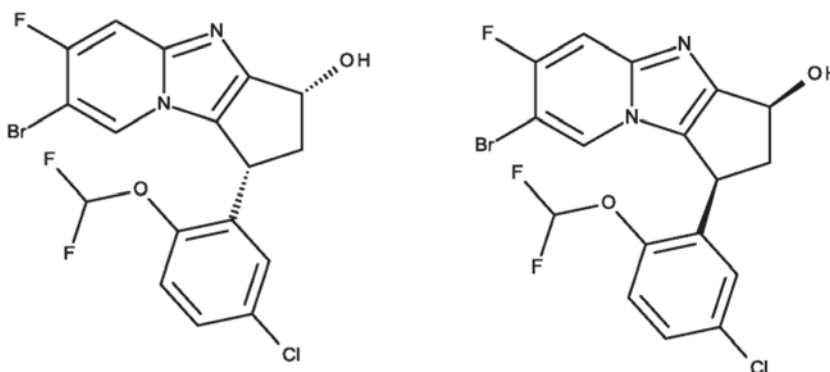
30 (1R,3R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* por un procedimiento análogo al *Ejemplo 14*.

INTERMEDIO 167 Y 168

35

(1R)-7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1S)-7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



40

Los *compuestos del título* se prepararon a partir de los *Ejemplos 213* y *214*, respectivamente, por el *Método B*. CLEM (EN⁺) TR 1,77 min, 447,0/449,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 169

45

4-(5-bromopirimidin-2-il)-4-hidroxiciclohexan-1-ona

A una solución agitada del *Intermedio 152* (1,11 g, 2,96 mmol) en THF (4,5 ml) se añadió HCl 4 N (1,5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C en un tubo a presión durante 6,5 h. La mezcla de reacción enfriada se añadió a una mezcla de EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (4 ml) y salmuera (4 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en heptano), produciendo el *compuesto del*

50 *título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (537 mg, 64 %). CLEM (EN⁺) TR 1,36 min, 271,0/273,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1704-(5-bromopirimidin-2-il)-4-[(trimetilsilil)oxi]ciclohexan-1-ona

5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 169* (2,35 g, 8,06 mmol), 1H-imidazol (0,84 g, 12,37 mmol), DCM seco (60 ml) y cloro(trimetil)silano (1,2 ml, 9,27 mmol) por el *Método G* (2,68 g, 94 %). CLEM (EN⁺) TR 2,28 min, 343,0/345,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1714-(5-bromopirimidin-2-il)-1-metil-4[(trimetilsilil)oxi]ciclohexan-1-ol

15 A una solución agitada del *Intermedio 170* (482 mg, 1,33 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió bromo(metil)magnesio 1,4 M en tolueno/THF (1,5 ml) durante 5 minutos a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 21 h y después se inactivó con NH₄Cl saturado (1,0 ml). Después, los volátiles se concentraron al vacío; después se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (10 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (0,48 g, 20 100 %). CLEM (EN⁺) TR 2,20 min, 269,0/270,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 172 Y 173Isómero A: cis-1-(5-bromopirimidin-2-il)-4 metilciclohexano-1,4-diol e Isómero B: trans-1-(5-bromopirimidin-2-il)-4 metilciclohexano-1,4-diol

25 A una solución del *Intermedio 171* (27,78 g, 77,31 mmol) en THF seco (1 l) se añadió fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio 1 M en THF (90 ml) durante 10 minutos en una atmósfera de gas de nitrógeno a t.a. La reacción se agitó durante 90 minutos y después los volátiles se concentraron al vacío; después se añadieron EtOAc (200 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (4 x 100 ml). Después, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio (150 ml), se filtraron y el disolvente se concentró al vacío. El aceite se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano): se disolvieron 5,7 g del primer producto eluído en DCM y se adsorbieron sobre gel de sílice (20 g), después se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-60 % en heptano) para dar (2,90 g, 13 %) del *compuesto del título*, *Isómero A: Intermedio 172* en forma de un sólido de color rosa; se disolvieron 4,5 g del segundo producto eluído en DCM y se adsorbieron sobre gel de sílice (21 g), después se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 17-100 % en heptano) para dar (3,23 g, 35 12 %) del *compuesto del título*, *Isómero B: Intermedio 173*. *Intermedio 172*: CLEM (EN⁺) TR 0,95 min, 287,0/289,0 (M+H)⁺. *Intermedio 173*: CLEM (EN⁺) TR 3,11 min, 287,0/289,0 (M+H)⁺.

40

INTERMEDIO 174Isómero A: 1-metil-4-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1,4-diol

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 172* (2,9 g, 10,1 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (3,12 g, 12,29 mmol), acetato potásico (3,20 g, 32,61 mmol), 1,4-dioxano (120 ml), bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (0,41 g, 0,51 mmol) por el *Método H* (1,06 g, 24 %). CLEM (EN⁺) TR 0,91 min, 253,0 (M+H)⁺.

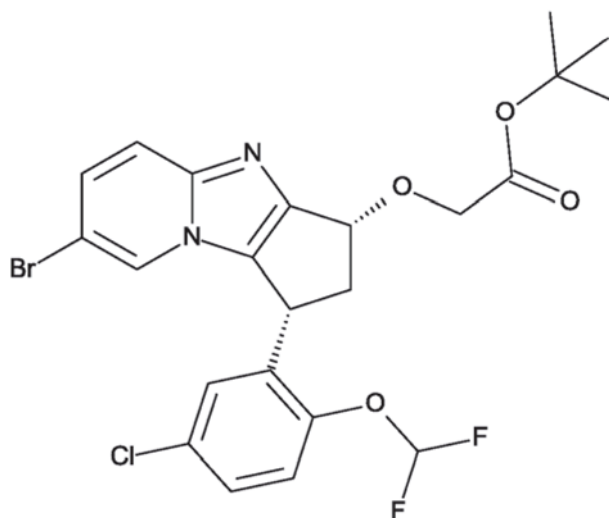
INTERMEDIO 175Isómero B: 1-metil-4-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohexano-1,4-diol

55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 173* (3,23 g, 9 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,82 g, 11,11 mmol), acetato potásico (2,84 g, 28,94 mmol), 1,4-dioxano (130 ml), bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (0,38 g, 0,47 mmol) por el *Método H* (1,12 g, 28 %). CLEM (EN⁺) TR 0,80 min, 253,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 176

60

2-(((1R,3R)-7-bromo-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazof[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 190* (50 mg, 0.116 mmol), THF (4 ml), hidruro sódico (10 mg, 0,256 mmol; 60 % en aceite) y bromoacetato de *terc*-butilo (93 mg, 0,466 mmol) en THF (0,25 ml) por el *Método Q* (42 mg, 66 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,94 min, 543,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 177

2-(difluorometoxi)-3-fluorobenzaldehído

10 El *compuesto del título* se preparó a partir de hidróxido potásico (80,09 g, 1427,43 mmol) en agua (175 ml), MeCN (175 ml), 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (10 g, 71,37 mmol), [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (13,95 ml, 78,51 mmol) por el *Método N* (4,55 g, 45 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,73 (dt, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J 10,0, 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (td, J 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,57 (m, 1H).

INTERMEDIO 178

ácido 3-[6-bromo-2-(etoxicarbonil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-3-[2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]propanoico

20 El *compuesto del título* se preparó a partir de 6-bromo-7-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3,12 g, 10,88 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,14 g, 21,76 mmol), el *Intermedio 177* (4,55 g, 21,76 mmol) y L-prolina (152,39 mg, 1,32 mmol) en acetonitrilo (45 ml) por el *Método P* (6,5 g). El material se recogió hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación.

INTERMEDIO 179

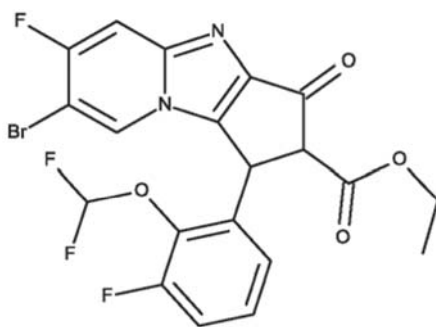
6-bromo-3-[1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-fenil]-3-etoxi-3-oxo-propil]-7-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 178* (6,51 g, 7,53 mmol), EtOH (80 ml) y dicloruro de tionilo (1,09 ml, 15,0 mmol) por el *Método O* (2,13 g, 48,1 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,22 (td, J 8,2, 5,3 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J 10,0, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J 76,5, 73,7 Hz, 1H), 5,37 (dd, J 10,3, 5,1 Hz, 1H), 4,40 (cd, J 7,1, 4,6 Hz, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,94 (dd, J 17,0, 10,3 Hz, 1H), 3,30 (dd, J 17,0, 5,1 Hz, 1H), 1,40 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,16 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,42 min, 547,0/549,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 180

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

40

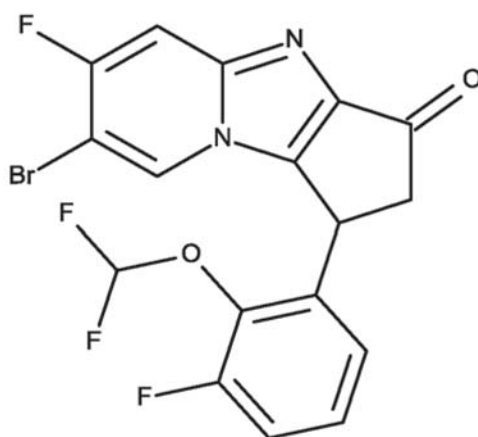


El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 179* (2,13 g, 3,62 mmol), tolueno (40 ml) y 2-metilbutan-2-olato potásico (2,74 g, 5,43 mmol) por el *Método L* (480 mg, 23 %). CLEM (EN⁺) TR 1,98 min, 501,0/503,0 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 181

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

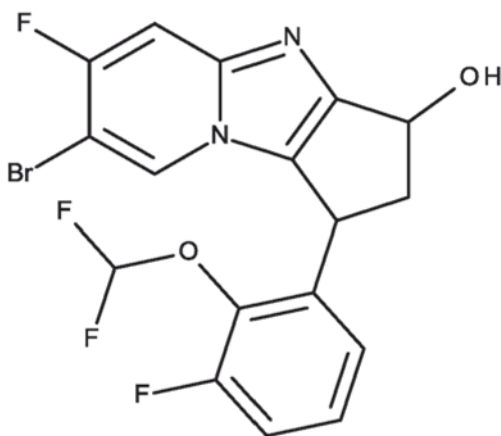


10

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 180* (0,48 g, 0,83 mmol), DMSO (8 ml) y agua (2 ml) por el *Método M* (267 mg, 75 %). CLEM (EN⁺) TR 1,99 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 182

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20

El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 181* (0,61 g, 1,27 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (1,521 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (460 mg, 65 %). CLEM (EN⁺) TR 1,17 min, 431,0/433,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 183

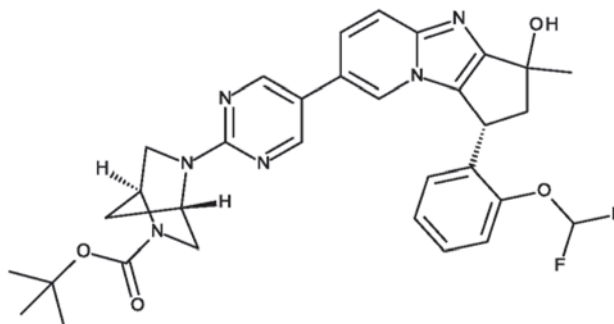
25

ácido [2-[(1S,4S)-2-terc-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]pirimidin-5-il]borónico

5 El *compuesto del título* se preparó a partir de ácido 2-cloropirimidin-5-borónico (1,01 g, 6,38 mmol), (1S,4S)-2-boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (132 mg, 0,6325 mmol), etanol (30 ml, 510 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6 mmol) por el *Método E* (1,22 g, 60 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,67 (s, 2 H), 4,86-4,97 (m, 2H), 4,39-4,51 (m, 2H), 3,12-3,59 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,30-1,44 (m, 9H).

INTERMEDIO 184

10 (1R)-7-{2-[1-(1S,4S)-2-*tert*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-5-il}-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 15* (501 mg, 1,22 mmol), el *Intermedio 183* (520 mg, 1,63 mmol), 1,4-dioxano (11 ml), carbonato sódico ac. 2 M (2 ml) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (47 mg, 0,064 mmol) por el *Método A* (466 mg, 63 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,54 (s, 2 H), 7,97 (d, 1H, *J* 1,5 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* 9,5, 0,8 Hz), 7,50 (dd, 1H, *J* 9,4, 1,7 Hz), 7,36 (t, 1H, *J* 7,4, 1 Hz), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, *J* 7,7, 1,5 Hz), 5,26 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, *J* 8,3, 4,3 Hz), 4,41-4,51 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 2,37 (dd, 1H, *J* 13,4, 4,5 Hz), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).
20 Asignación de RMN para el diastereoisómero principal. El material es una mezcla (83:17) de los dos diaestereoisómeros. CLEM (EN⁺) 605 (M+H)⁺, TR 2,34 minutos.

INTERMEDIO 185

25 5-Bromo-2-metanosulfinilpiridina

30 Se añadió NaIO₄ (9,56 g, 44,69 mmol) en forma de una suspensión en agua (10 ml) a una solución agitada de 5-bromo-2-(metilsulfanil)piridina (2,4 g, 11,76 mmol) en ácido acético (40 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Después de este tiempo, se había formado un precipitado incoloro. La mezcla se trató con agua (50 ml), tras lo cual se disolvió el precipitado. La mezcla ácida acuosa se basificó a través de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato potásico y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se redujo al vacío para dar el producto en bruto, en forma de un cristal de color ámbar (2,52 g), que se solidificó después de un periodo de reposo. La purificación por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano) proporcionó el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,04 g, 79 %). δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,68 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H).
35

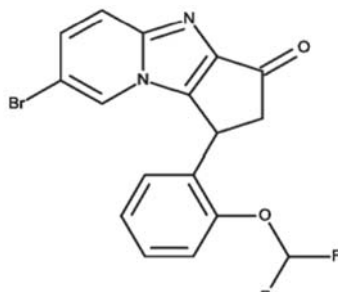
INTERMEDIOS 186-188

40 Los siguientes intermedios se prepararon a partir de los intermedios listados o a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos análogos a los mencionados en la columna de la derecha o para los intermedios de la columna de la derecha.

Número	Nombre	Intermedio utilizado	Método
186	<u>N-(5-bromopiridin-2-il)(metil)oxo-λ^6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida</u>	185	Int 73
δ_H (500 MHz, CDCl ₃) 8,79 (d, <i>J</i> 1,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).			
187	<u>(5-bromopiridin-2-il)(imino)metil-λ^6-sulfanona</u>	186	Int 74
δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (d, <i>J</i> 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> 8,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,17 (s, 3H).			
188	<u>imino(metil)[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]-λ^6-sulfanona</u>	187	H
δ_H (250 MHz, CDCl ₃) 8,77 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> 6,5 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> 5,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).			

Ejemplo 1

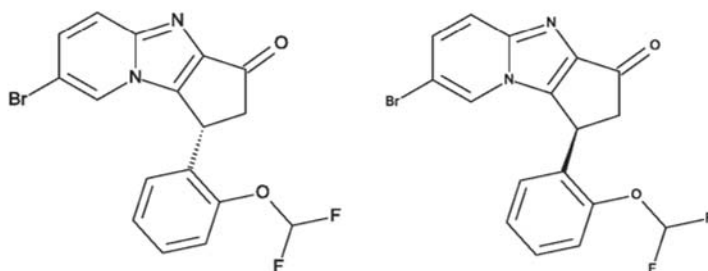
5 7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



10 Una solución del *Intermedio 6* (10,0 g, 21,5 mmol) en DMSO (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre agua helada. Después, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color crema (8,2 g, 97 %). δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,27 (d, J 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J 9,8 Hz, J 1,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J 7,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, J 7,0 Hz, J 1,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J 18,2 Hz, J 7,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J 18,2 Hz, J 2,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,42 min, 393,0/395,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplos 2 y 3

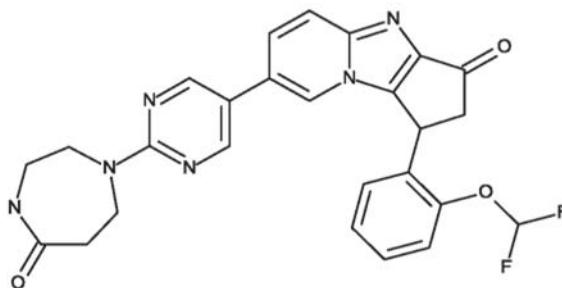
(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (S)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



20 Los *compuestos del título* se aislaron mediante separación quiral del *Ejemplo 1* en condiciones de CL en una Chiralpak AD (100 x 500 mm x mm, flujo 300 ml/min, 30 °C, heptano-EtOH (1:1), inyección de 84 ml de una solución a una concentración de 6,2 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 22 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 2*. El segundo enantiómero en eluirse (TR 32 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *Ejemplo 3*.

Ejemplo 4 - MÉTODO A

30 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

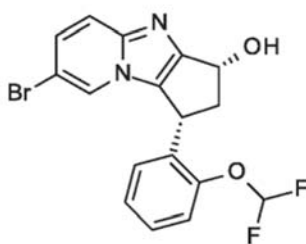


35 Una mezcla del *Ejemplo 1* (74 mg, 0,188 mmol), ácido [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]borónico (0,06218 g,

0,2635 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (0,00392 g, 0,00470 mmol) y carbonato sódico 2 M (1,5 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, la capa ac. se extrajo una vez más usando EtOAc, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El sólido cristalino se trituroó en EtOAc, se filtró, se lavó con más EtOAc, después hexano y se secó para dar *el compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 70 %). δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,64 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,17 (d, J 5,4 Hz, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,77 (dd, J 18,2 Hz, J 1,6 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 505,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 5, MÉTODO B

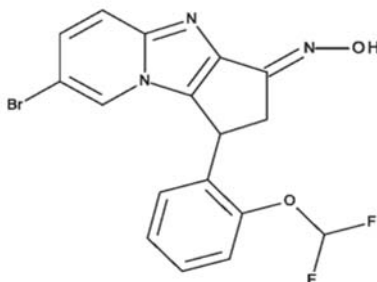
(1R,3R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (0,041 ml, 1 M en THF) a una solución agitada del *Ejemplo 2* (51 mg, 0,13 mmol) en THF seco (2 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, la solución se diluyó con MeOH y se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido sódico. La solución se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa dirigida por masas, produciendo *el compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J 0,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J 9,7 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J 8,6 Hz, J 6,7 Hz, J 2,4 Hz, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H), 6,67 (dd, J 74,2 Hz, J 73,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (dd, J 7,2 Hz, J 2,4 Hz, 1H), 4,84 (dd, J 8,6 Hz, J 4,0 Hz, 1H), 3,60 (dt, J 14,3 Hz, J 7,8 Hz, 1H), 2,41 (dt, J 13,9 Hz, J 3,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 3,6 min, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 6

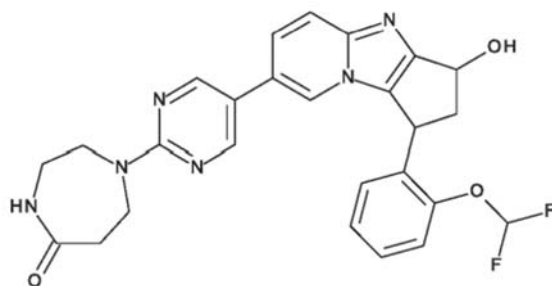
(3Z)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-N-hidroxi-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-imina



A una solución del *Ejemplo 1* (0,1 g, 0,25 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió piridina (0,2 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,026 g, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El lavado con Et₂O dio *el compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (0,094 g, 91 %). CLEM (EN⁺) TR 1,43 min, 408,0/410,0 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 7, MÉTODO C

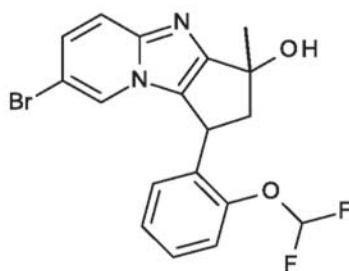
1-(5-[1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-5-ona



A una suspensión del *Ejemplo 4* (0,055 g, 0,11 mmol) en MeOH (0,5 ml) a t.a. se añadió THF para dar una solución. A esto se le añadió borohidruro sódico (0,004 g, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio (2 ml), la mezcla se separó en EtOAc (3 x 5 ml) y los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco, este se lavó con DCM, produciendo el *compuesto del título* (0,039 g, 71 %). CLEM (EN⁺) TR 1,62 min, 507,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 8

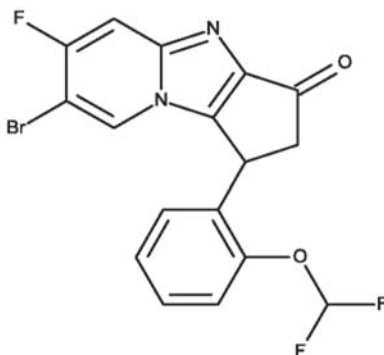
7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,48 ml, 1,44 mmol) a una solución del *Ejemplo 1* (0,24 g, 0,61 mmol) en Et₂O (5 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico y se repartió con EtOAc, los materiales orgánicos se extrajeron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 3,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (dd, *J*₁ 1,9 Hz, *J*₂ 0,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,15 (td, *J*₁ 7,6 Hz, *J*₂ 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*₁ 7,7 Hz, *J*₂ 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,76 (dd, *J*₁ 8,5 Hz, *J*₂ 4,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J*₁ 13,3 Hz, *J*₂ 8,5 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J*₁ 13,4 Hz, *J*₂ 4,5 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,42 min, 409,0/411,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 9

7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



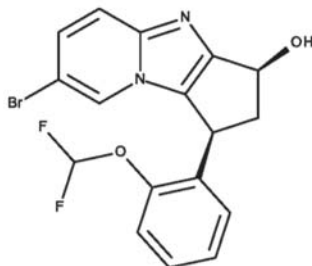
Una solución del *Intermedio 12* (8,6 g, 17,7 mmol) en DMSO (200 ml) y agua (20 ml) se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre agua helada. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío.

para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color crema (6,2 g, 76 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 7,83 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* 7,3, 1 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* 7,0, 2,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* 18,4, 7,0 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* 18,4, 2,3 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 2,89 min, 411,0/413,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 10

(1S,3S)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10

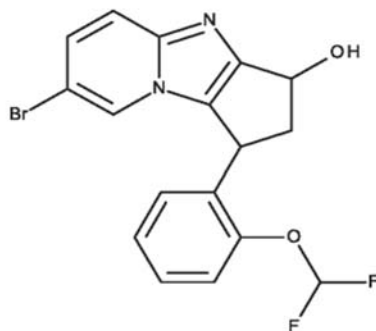
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 3* (2 g, 5,086 mmol, 1 equiv.) y tri-sec-butilborohidruro de litio por el *Método B* (1,68 g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,53 (m, *J* 13,0 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,67 (m, 1H), 5,48 (dd, *J* 7,3 Hz, *J* 3,0 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J* 8,5 Hz, *J* 4,0 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,43 min, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 11

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

20



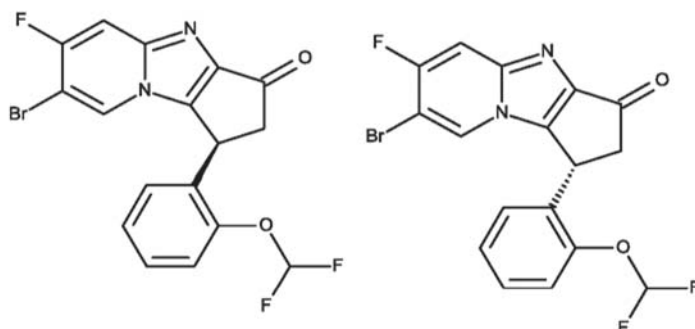
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 1* (0,05 g, 0,12 mmol) y borohidruro sódico (0,005 g, 0,14 mmol) por el *Método C* (0,03 g, 64 %). CLEM (EN⁺) TR 1,43 min, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

25

Ejemplos 12 y 13

(S)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona; (R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxifenil)-6-fluoro-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

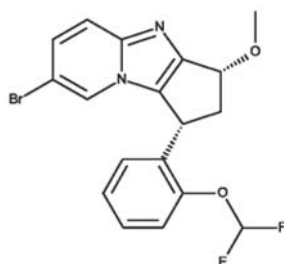
30



Los *compuestos del título* se aislaron mediante separación quiral del *Ejemplo 9* en condiciones de CL en un LUX cell-4 (76 x 265 mm x mm, flujo 200 ml/min, 30 °C, 100 % de MeOH, inyección de 78 ml de solución a una concentración de 25 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 9 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 880 mg del *Ejemplo 12*. El segundo enantiómero en eluirse (TR 14 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir 880 mg del *Ejemplo 13*.

Ejemplo 14

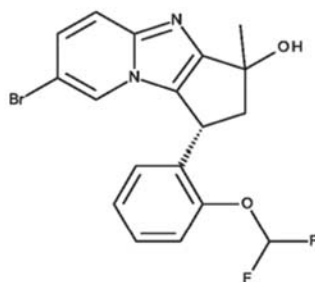
10 (1R,3R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



15 El *Ejemplo 5* (1,33 g, 3,36 mmol) se disolvió en THF (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 296 mg, 7,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió yodometano (0,84 ml, 13,46 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió más cantidad de yodometano (0,42 ml, 6,73 mmol) a t.a. y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en heptano) para proporcionar 1,25 g (90 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J 8,9 Hz, 1H), 7,31 (td, J 8,0, 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 6,69 (dd, J 74,2, 73,1 Hz, 1H), 4,94 (dd, J 7,3, 2,7 Hz, 1H), 4,85 (dd, J 8,7, 3,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,41 (dt, J 14,3, 3,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,90 min, 409,0/411,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 15

(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclo penta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

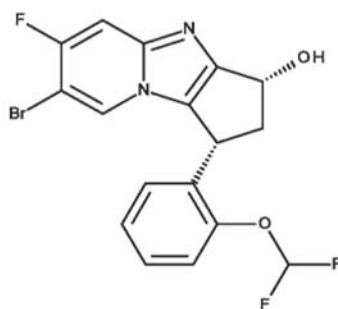


30 A una solución del *Ejemplo 2* (500 mg, 1,27 mmol) en tolueno (25 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se introdujo bromuro de metilmagnesio (2,7 ml de una solución 1,4 M en THF/tolueno, 3,8 mmol) durante 5 minutos. Después de 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se trató de nuevo con bromuro de metilmagnesio (0,7 ml de una solución 1,4 M en THF/tolueno, 1,0 mmol) y se diluyó con THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 1 h, después de lo cual se introdujo gota a gota MeOH (1 ml). Una vez la mezcla de reacción se había calentado a t.a., esta se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió de nuevo en EtOAc (30 ml). La suspensión se lavó con carbonato sódico 2 M (10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se filtró y se concentró para proporcionar 493 mg (79 %) del *compuesto del título* como una mezcla 78:22 de epímeros en favor del estereoisómero 3R. CLEM (EN⁺) TR 2,28 min, 409,0/411,0 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 16

(1R,3R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

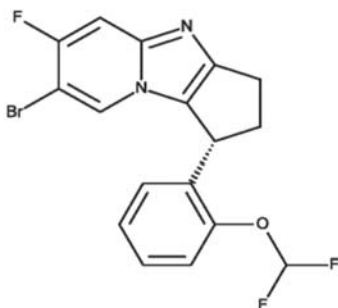


El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 13* (400 mg, 0,97 mmol) y una solución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de litio en THF (1,4 ml) por el *Método B*, (97 mg, 24 %). CLEM (EN⁺) TR 2,52 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 17

(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclo penta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



10

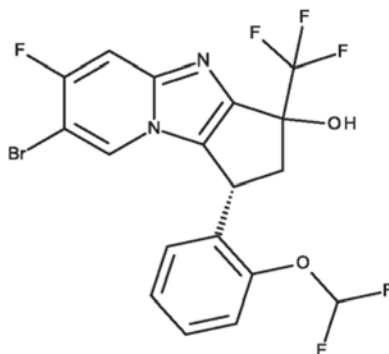
El *Ejemplo 16* (165 mg, 0,32 mmol) se disolvió en MeCN (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 80 °C, se añadió gota a gota yodo(trimetil)silano (0,45 ml, 3,20 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 90 minutos. Se añadió gota a gota más cantidad de yodo(trimetil)silano (0,45 ml, 3,20 mmol) a 80 °C y se agitó durante 90 minutos antes de la adición gota a gota de una porción final de yodo(trimetil)silano (0,45 ml, 3,20 mmol) y se agitó durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml), seguido de una solución sat. de bicarbonato sódico en agua (5 ml), una solución sat. de tiosulfato sódico en agua (5 ml) y salmuera (5 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en heptano, después MeOH al 1-100 % en EtOAc) para proporcionar 32 mg (24 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (EN⁺) TR 1,68 min, 397,0/399,0 (M+H)⁺.

15

20

Ejemplo 18

(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



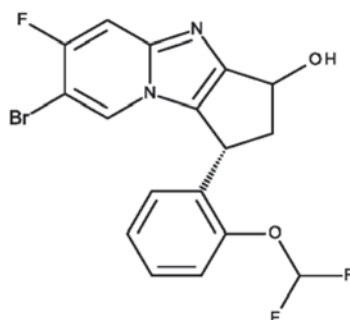
30

Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (292 μ l, 1,94 mmol) a una solución del *Ejemplo 13* (200 mg, 0,49 mmol) en DME (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos, después se añadió fluoruro de cesio (7,4 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 36 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución 4 M de HCl ac. (2

ml) y se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos antes de calentar a t.a. durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en heptano) para proporcionar 55 mg (22 %) del *compuesto del título* en forma de una goma de color pardo. CLEM (EN⁺) TR 1,95 min, 481,0/483,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

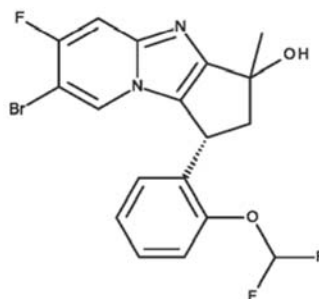
(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclo penta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *Ejemplo 13* (800 mg, 1,95 mmol) se disolvió en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución 4 M de borohidruro de litio en THF (0,73 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de la adición adicional de una solución 4 M de borohidruro de litio en THF (0,73 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se inactivó con una solución ac. sat. de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50-100 % en heptano, después MeOH al 1-100 % en EtOAc para proporcionar 700 mg (84 %) del *compuesto del título* (aproximadamente una proporción 2:1 de diaestereoisómeros) en forma de un aceite de cristalización de color naranja pálido. CLEM (EN⁺) TR 2,49 min, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

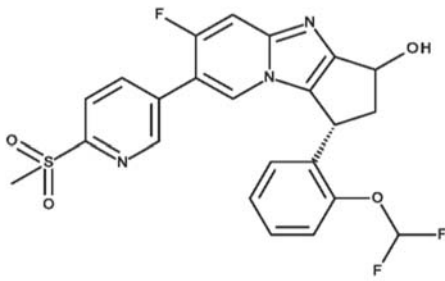
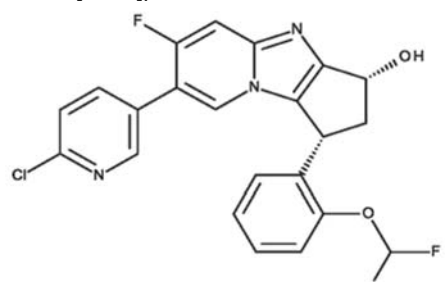
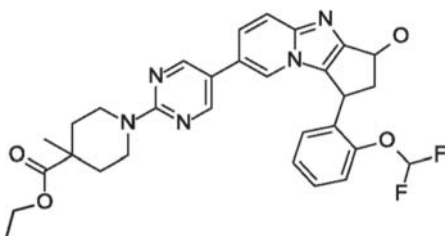
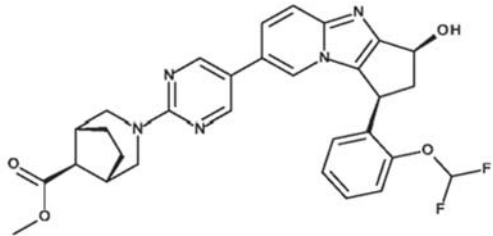
(R)-7-Bromo-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



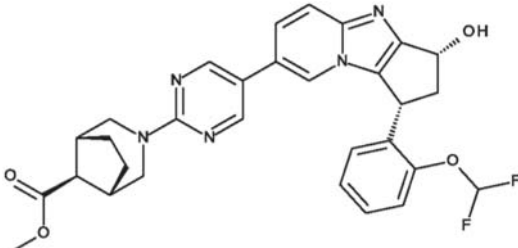
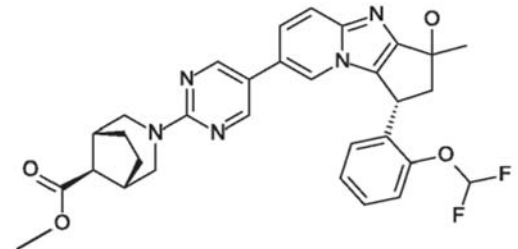
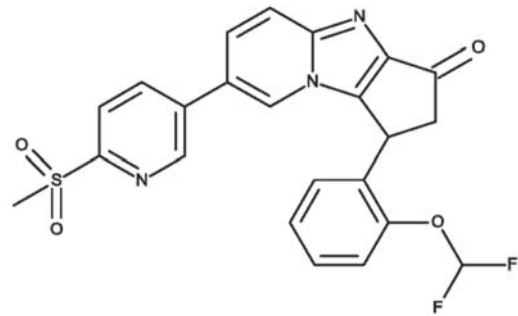
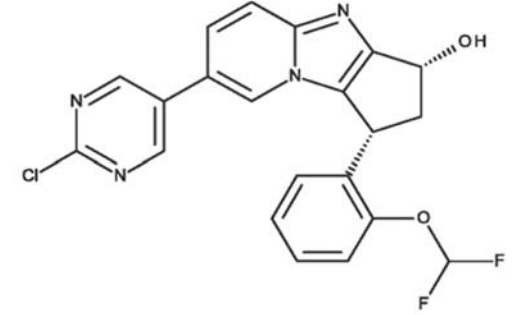
Una solución del *Ejemplo 13* (200 mg, 0,48 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1,4 M, 1,04 ml, 1,46 mmol) en tolueno (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. Se añadió MeOH (1 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a t.a. antes de concentrarse al vacío. El residuo de color pardo se suspendió en EtOAc (5 ml) y la mezcla se lavó con una solución ac. 2 M de carbonato sódico (3 x 3 ml). Los lavados ac. se combinaron y se extrajeron con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto de color pardo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 158 mg (51 %) del *compuesto del título* en forma de un cristal de color naranja. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (dd, J 48,8, 6,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,10 (m, 3H), 6,83 - 6,46 (m, 1H), 4,96 (ddd, J 129,3, 8,2, 4,8 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J 29,0, 13,8, 8,3 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J 73,0, 13,8, 4,8 Hz, 1H), 1,77 (d, J 4,9 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 2,68 min, 427,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 21 a 87

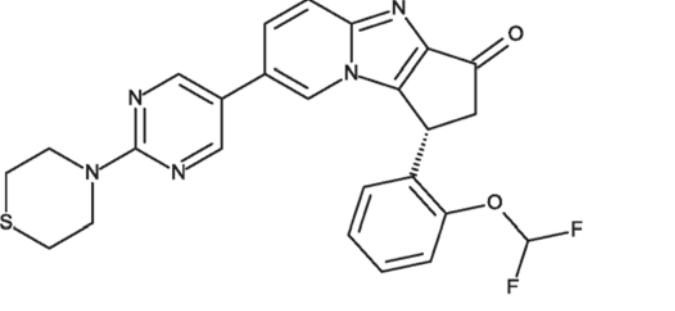
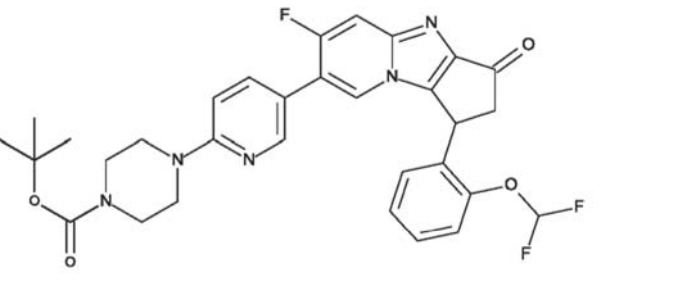
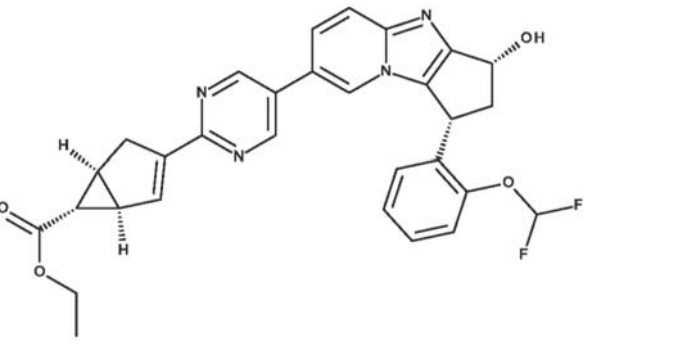
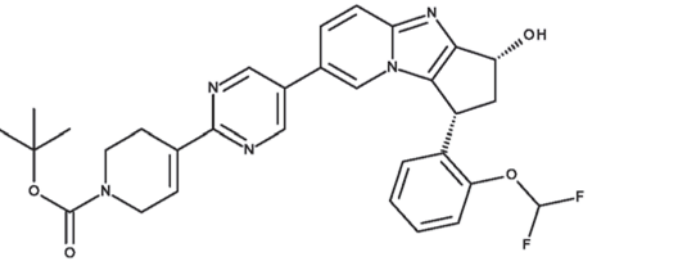
Los siguientes Ejemplos se prepararon por el *Método A* a partir del precursor dado usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
21	Ej. 19	(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,46 min 490,0 (M+H) ⁺ .
22	Ej. 16	(1R,3R)-7-(6-Cloro-piridin-3-il)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,62 min 446,0 (M+H) ⁺ .
23	Ej. 11	Éster etílico del ácido 1-(5-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico 	CLEM (EN ⁺) TR 1,34 min 564,0 (M+H) ⁺ .
24	Ej. 10	Éster metílico del ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(1S,3S)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico 	CLEM (EN ⁺) TR 1,37 min 562,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
25	Ej. 5	<p>Éster metílico del ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(1R,3R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,37 min 562,0 (M+H) ⁺ .
26	Ej. 15	<p>Éster metílico del ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min 576,0 (M+H) ⁺ .
27	Ej. 1	<p>1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-(6-metanosulfonyl-piridin-3-il)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,15 min 470,0 (M+H) ⁺ .
28	Ej. 5	<p>(1R,3R)-7-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,45 min 428,0 (M+H) ⁺ .

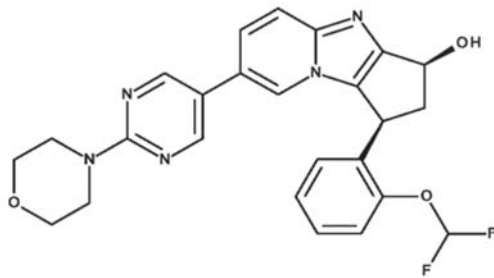
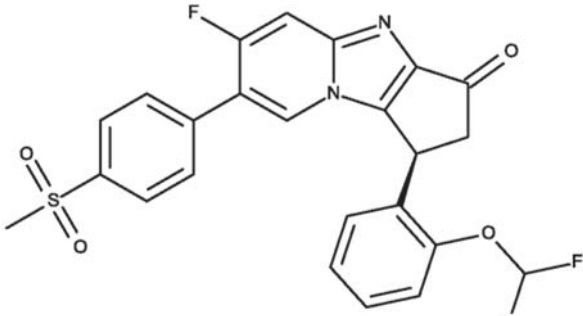
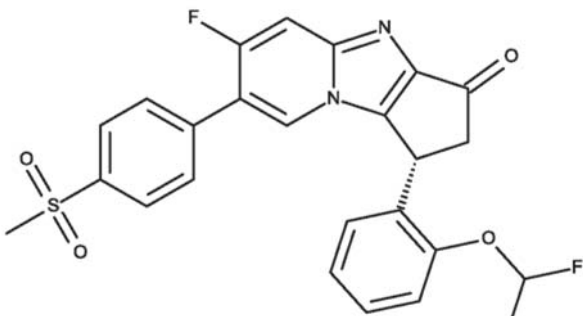
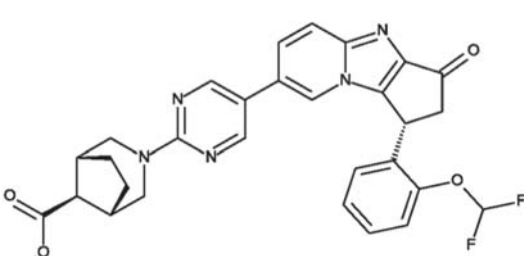
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
29	Ej. 2	<p>(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-(2-tiomorfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,63 min 494,0 (M+H) ⁺ .
30	Ej. 9	<p>Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,59 min 595,0 (M+H) ⁺ .
31	Ej. 5	<p>Éster etílico del ácido (1S,5S,6R)-3-{5-[1-((R)-2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,68 min 545,0 (M+H) ⁺ .
32	Ej. 5	<p>Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(1R,3R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,21 min 576,0 (M+H) ⁺ .

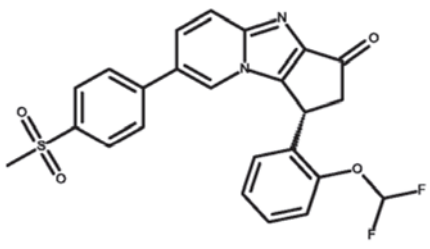
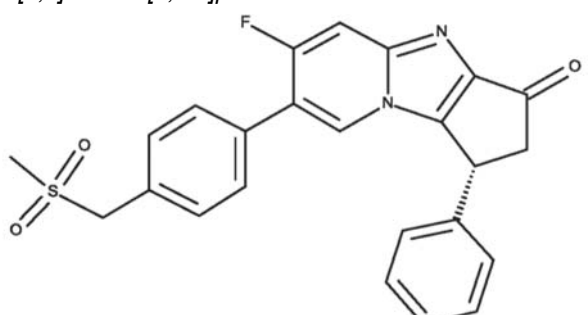
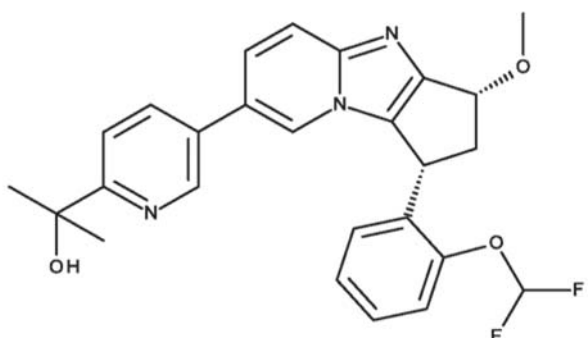
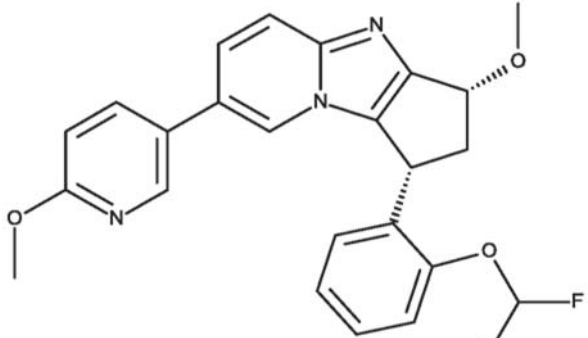
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
33	Ej. 14	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺) TR 1,45 min 485,0 (M+H) ⁺ .
34	Ej. 5	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (condición pH 10) TR 1,30 min, 471,0 (M+H) ⁺
35	Ej. 10	(1S,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,30 min, 471,0 (M+H) ⁺
36	Ej. 5	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,33 min, 480,0 (M+H) ⁺ .

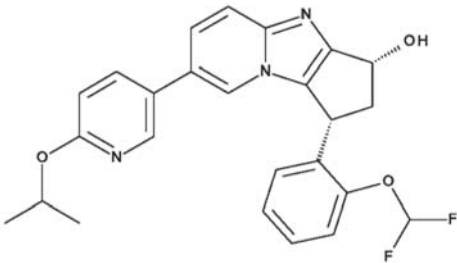
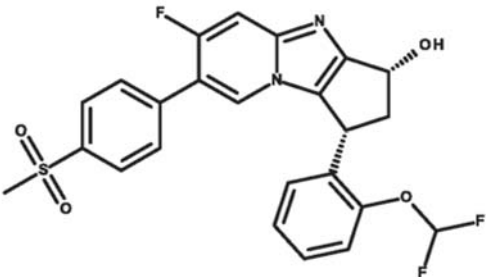
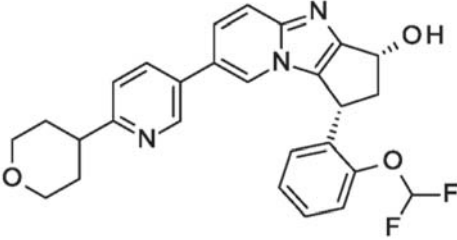
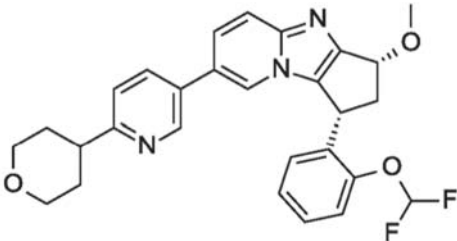
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
37	Ej. 10	(1S,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,34 min, 480,0 (M+H) ⁺ .
			
38	Ej. 12	(S)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonil-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona	CLEM (EN ⁺) TR 1,35 min, 487,0 (M+H) ⁺ .
			
39	Ej. 13	(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonil-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona	CLEM (EN ⁺) TR 1,35 min, 487,0 (M+H) ⁺ .
			
40	Ej. 2	Éster metílico del ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(R)-1-(2-difluorometoxifenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico	CLEM (EN ⁺) TR 1,13 min, 560,0 (M+H) ⁺ .
			

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
41	Ej. 2	<p>(1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,33 min, 469,0 (M+H) ⁺ .
42	Int 8	<p>(1R)-6-Fluoro-7-[4-[(metilsulfonil)metil]fenil]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min, 435,0 (M+H) ⁺ .
43	Ej. 14	<p>2-(5-[(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piridin-2-il)propan-2-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 466,0 (M+H) ⁺ .
44	Ej. 14	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 438,0 (M+H) ⁺ .

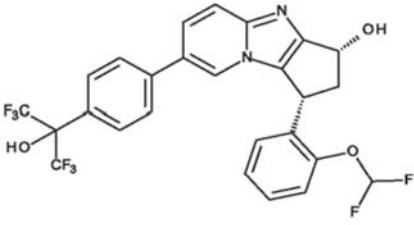
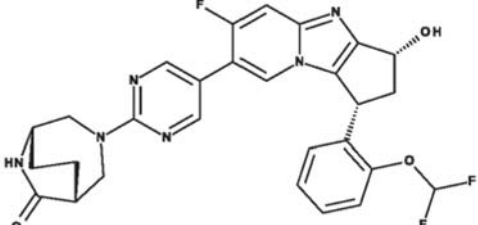
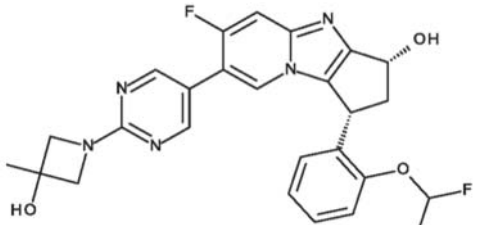
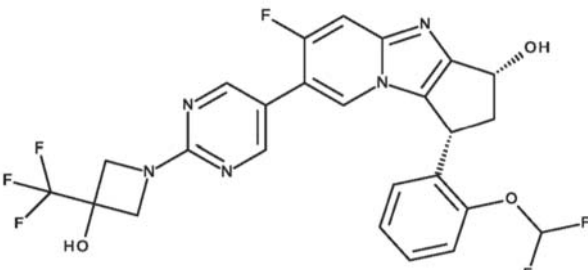
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
45	Ej. 5	<p>(1R,13R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,58 min, 452,0 (M+H) ⁺ .
46	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonil-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 489,0 (M+H) ⁺ .
47	Ej. 5	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,36 min, 478,0 (M+H) ⁺
48	Ej. 14	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-7-[6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,48 min, 492,0 (M+H) ⁺

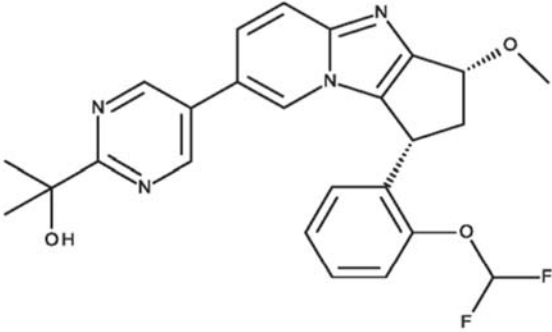
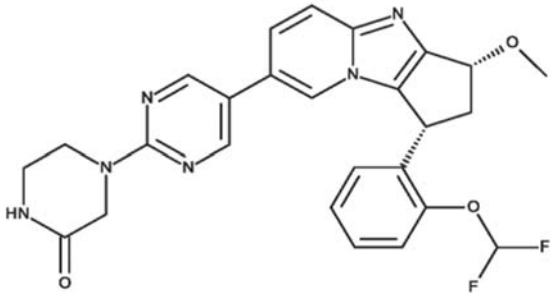
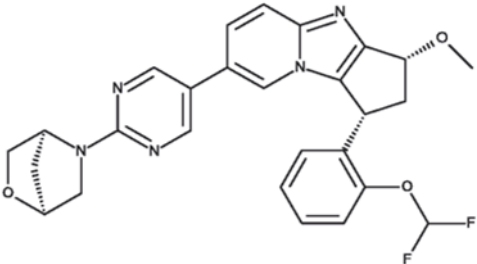
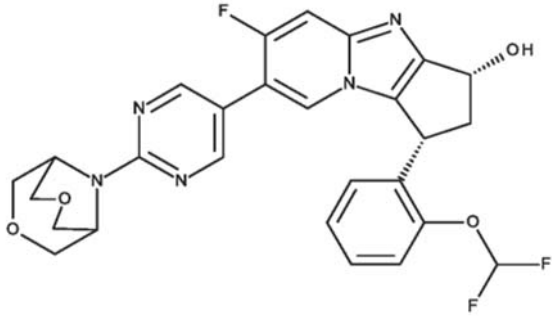
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
49	Ej. 5	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,44 min, 424,0 (M+H) ⁺
50	Ej. 5	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 424,0 (M+H) ⁺
51	Ej. 16	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(propan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,46 min, 454,0 (M+H) ⁺
52	Ej. 16	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,38 min, 496,0 (M+H) ⁺
53	Int 28	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-amina	CLEM (EN ⁺) TR 1,36 min, 495,0 (M+H) ⁺

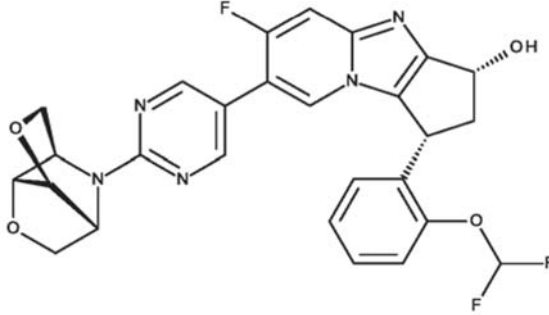
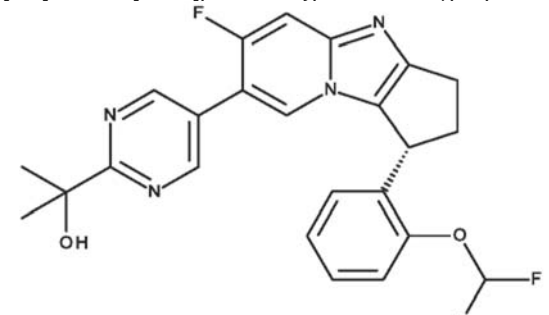
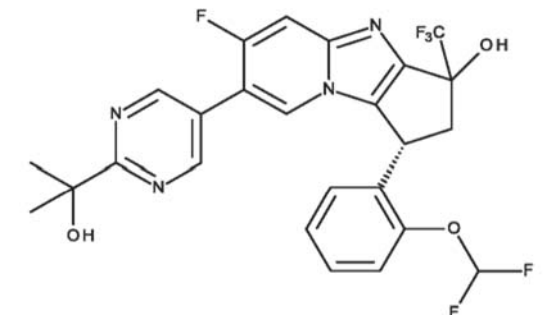
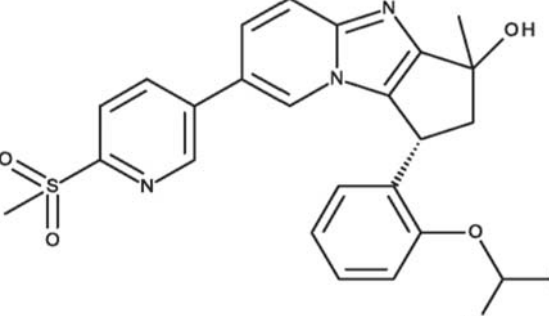
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
54	Ej. 5	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 559,0 (M+H) ⁺
			
55	Ej. 16	(1R,5S)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-7-ona	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 551,0 (M+H) ⁺
			
56	Ej. 16	(1R,3R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,28 min, 498,0 (M+H) ⁺
			
57	Ej. 16	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,37 min, 552,0 (M+H) ⁺
			

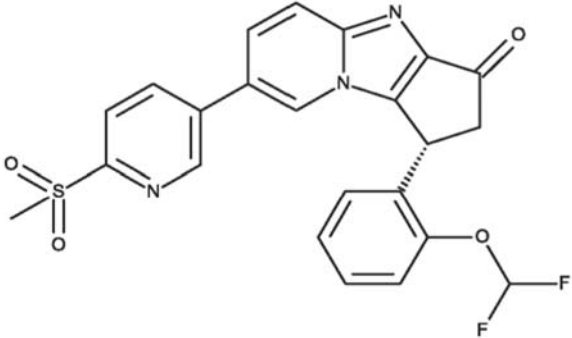
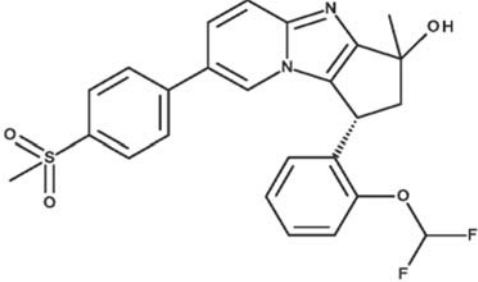
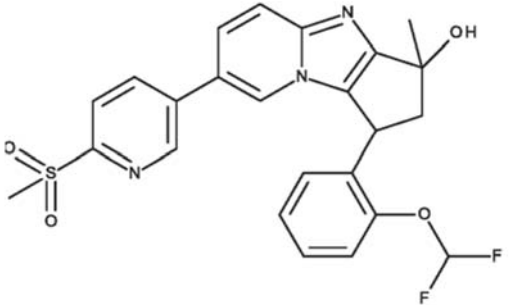
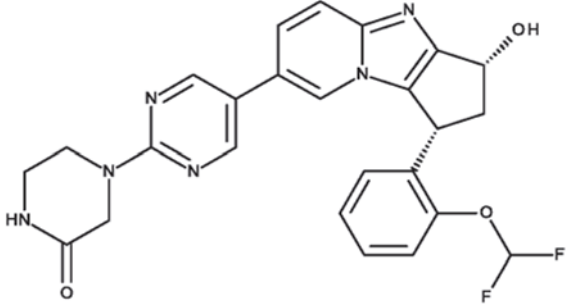
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
58	Ej. 14	2-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)propan-2-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,52 min, 467,0 (M+H) ⁺
			
59	Ej. 14	4-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona	CLEM (EN ⁺) TR 1,32 min, 507,0 (M+H) ⁺
			
60	Ej. 14	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-{2-[[1S,4S]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 506,0 (M+H) ⁺
			
61	Ej. 16	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-{2-[[1s,1s]-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]pirimidin-5-il}-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,32 min, 540,0 (M+H) ⁺
			

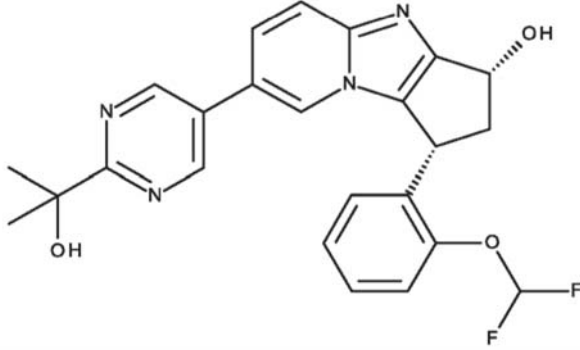
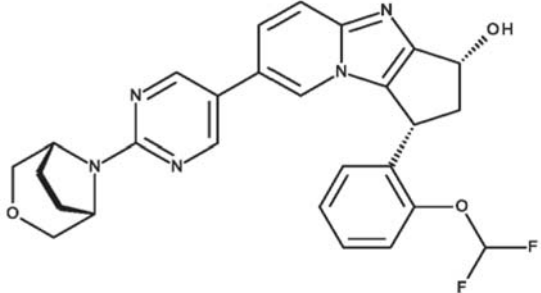
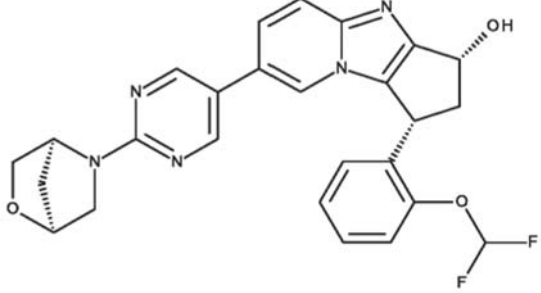
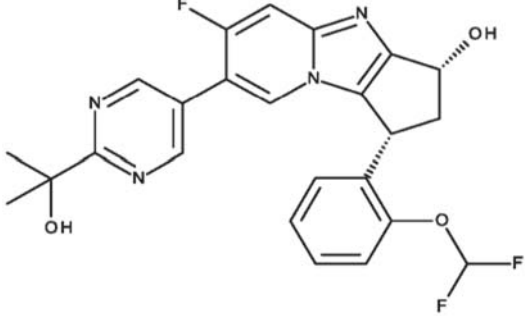
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
62	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-{2-[(3R,3aR,6R)-hexahidro-3,6-epiminofuro[3,2-b]furan-7-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,30 min, 538,0 (M+H) ⁺
63	Ej. 17	<p>2-(5-{(1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 455,0 (M+H) ⁺
64	Ej. 18	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,43 min, 539,0 (M+H) ⁺
65	Ej. 15	<p>1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min, 486,0 (M+H) ⁺

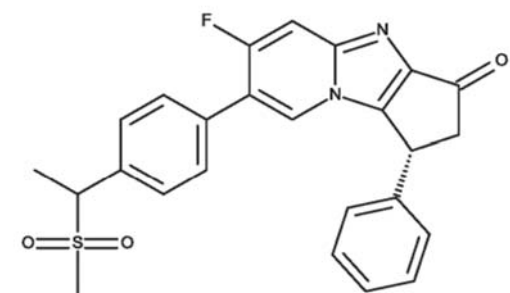
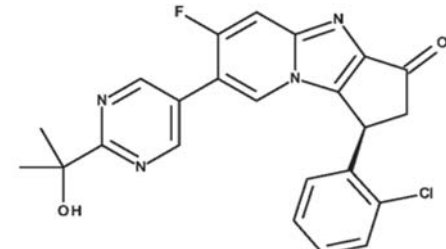
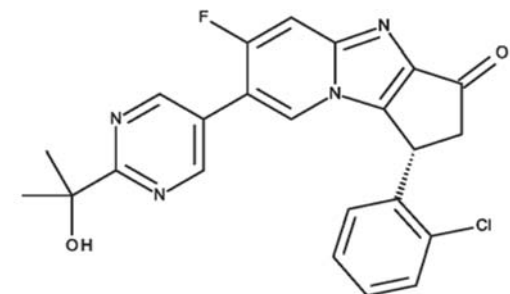
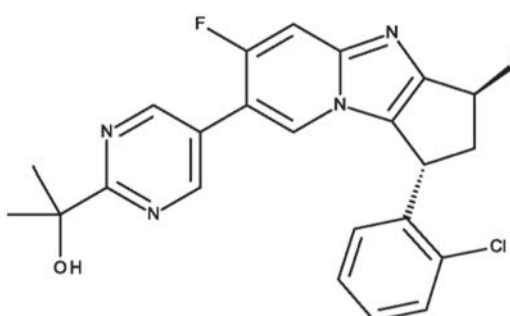
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
66	Ej. 13	(1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min, 470,0 (M+H) ⁺
67	Ej. 15	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,34 min, 485,0 (M+H) ⁺
68	Ej. 8	1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,45 min, 486,0 (M+H) ⁺
69	Ej. 5	4-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona 	CLEM (EN ⁺) TR 1,19 min, 493,0 (M+H) ⁺

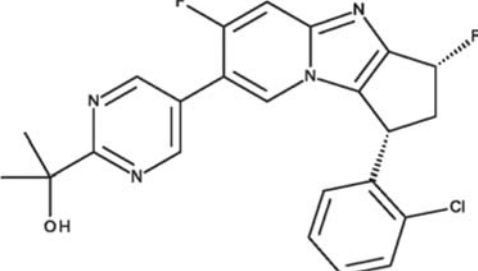
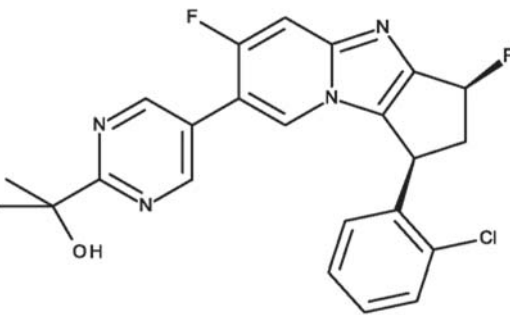
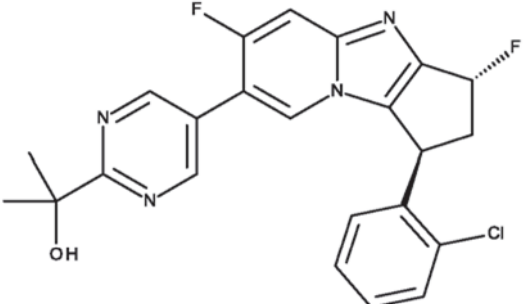
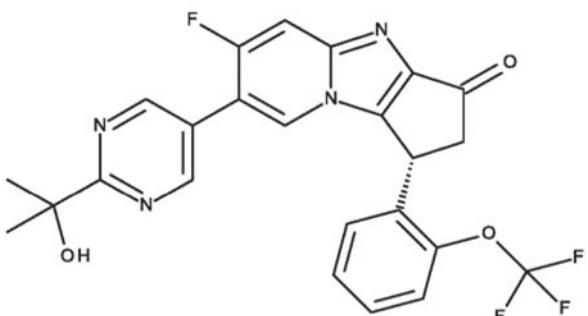
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
70	Ej. 5	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min, 453,0 (M+H) ⁺
71	Ej. 5	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-{2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,40 min, 506,0 (M+H) ⁺
72	Ej. 5	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min, 492,0 (M+H) ⁺
73	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,31 min, 471,0 (M+H) ⁺

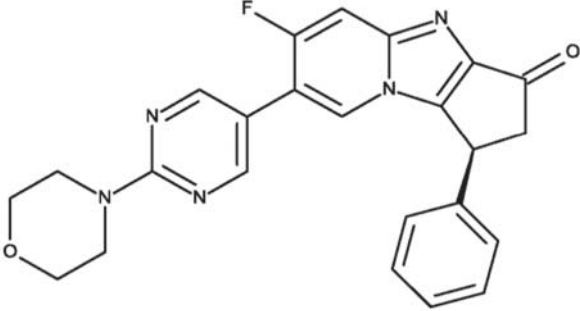
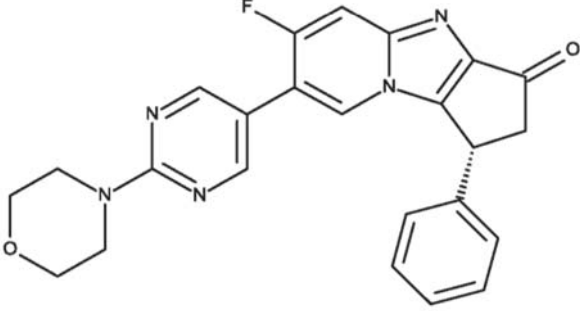
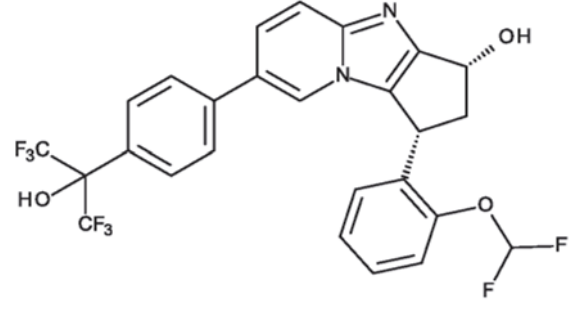
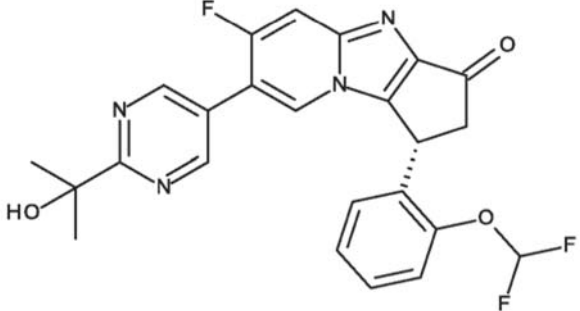
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
74	Int 8	<p><i>((R)-6-Fluoro-7-[4-(1-metanosulfonil-etil)-fenil]-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</i></p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 449,0 (M+H) ⁺
75	Int 17	<p><i>(S)-1-(2-Cloro-fenil)-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</i></p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 437,0 (M+H) ⁺
76	Int 16	<p><i>(R)-1-(2-Cloro-fenil)-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</i></p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 437,0 (M+H) ⁺
77	Int 22	<p><i>2-{5-[(1R,3S)-1-(2-Clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol</i></p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 441,0 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
78	Int 21	2-{5-[(1R,3R)-1-(2-Clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 441,0 (M+H) ⁺
79	Int 25	2-{5-[(1S,3S)-1-(2-Clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 441,0 (M+H) ⁺
80	Int 24	2-{5-[(1S,3R)-1-(2-Clorofenil)-3,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 441,0 (M+H) ⁺
81	Int 14	(R)-6-Fluoro-7-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 487,0 (M+H) ⁺

(continuación)

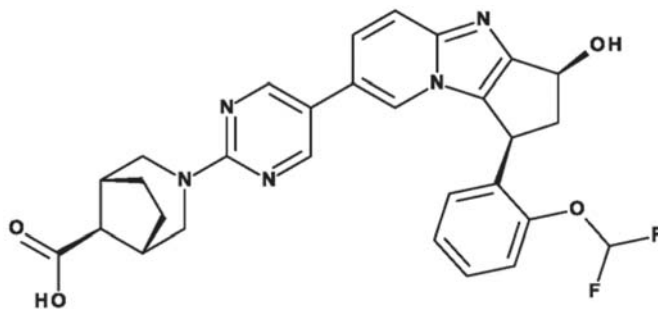
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
82	Int 9	<p>(S)-6-Fluoro-7-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 430,0 (M+H) ⁺
83	Int 8	<p>(R)-6-Fluoro-7-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1-fenil-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,42 min, 430,0 (M+H) ⁺
84	Ej. 5	<p>(1R,3R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,53 min, 559,0 (M+H) ⁺
85	Ej. 13	<p>(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,45 min, 469,0 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
86	Ej. 14	Éster metílico del ácido (1S,SR,8R)-3-{5-[(1R,3R)-1-(2-difluorometoxifenil)-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico	CLEM (EN ⁺) TR 1,52 min, 576,0 (M+H) ⁺
87	Ej. 118	1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-(hidroximetil)-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,31 min, 510,0 (M+H) ⁺

Ejemplo 88, MÉTODO I

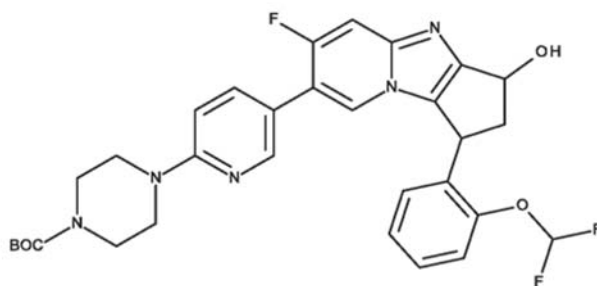
5 Ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(1S,3S)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



10 El *Ejemplo 24* (140 mg, 0,249 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Se añadieron agua (2 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (105 mg, 2,47 mmol) y se permitió que la reacción se agitara durante 5 h. Una vez completa, la mezcla de reacción se lavó con EtOAc. Después, la capa ac. se acidificó a pH 4 con AcOH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se redujo al vacío. La trituración del material en bruto con MeCN dio el *compuesto del título* (90 mg, 66 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,07 (s a, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,66 (dd, J 9,5 Hz, J 0,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J 9,5 Hz, J 1,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (dd, J 7,8 Hz, J 1,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J 5,2 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,76 (dd, J 8,3 Hz, J 3,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J 12,2 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,00 (d, J 12,3 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,58 (s a, 2H), 2,08 (dt, J 13,8 Hz, J 3,7 Hz, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (d, J 8,0 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,09 min 548,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

20 Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico



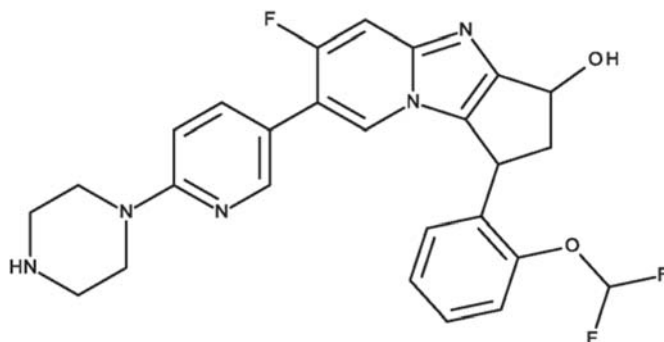
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 30* (0,084 g, 0,14 mmol) y borohidruro sódico (0,0059 g, 0,16 mmol) por el *Método C*, (0,084 g). CLEM (EN⁺) TR 2,01 min, 596,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 90, MÉTODO J

1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

10

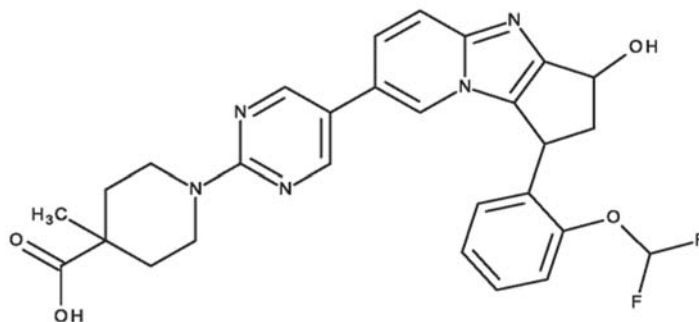


El *Ejemplo 89* (0,084 g, 0,14 mmol) se disolvió en HCl (4 mol/l) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío. El sólido se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (0,009 g, 10 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,13 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,14 (td, J 7,6 Hz, J 1,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J 7,7 Hz, J 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J 9,0 Hz, 1H), 5,48 (d, J 5,3 Hz, 1H), 4,74 (dd, J 8,6 Hz, J 4,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J 4,3 Hz, 1H), 3,43 (m, 5H), 2,75 (m, 5H), 2,06 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,54 min, 496,8 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 91

Ácido 1-(5-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico



25

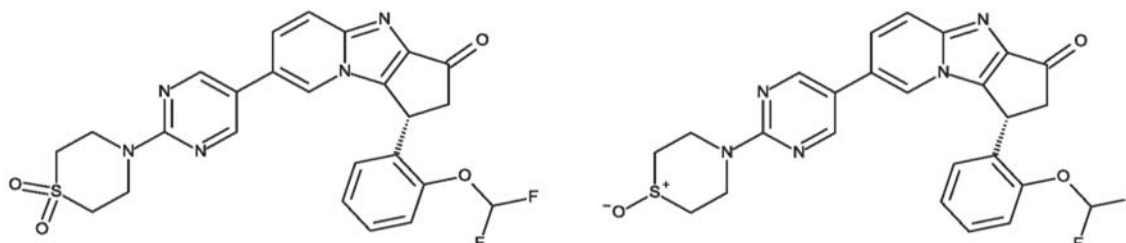
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 23* (0,111 g, 0,19 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,029 g, 0,39 mmol) por el *Método I* (0,010 g, 9 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,53 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (dd, J 7,9 Hz, J 1,6 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (dd, J 8,3 Hz, J 3,7 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,12

30

(s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min, 536,8 (M+H)⁺.

Ejemplos 92 y 93

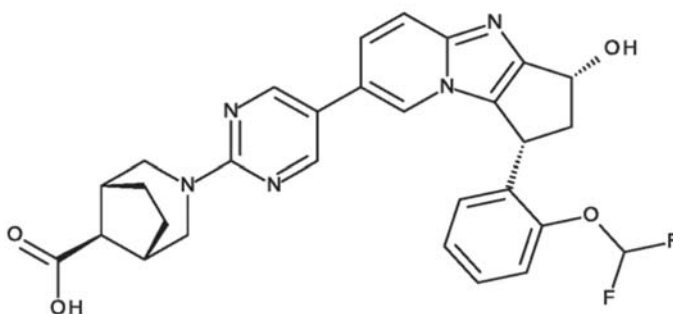
- 5 (R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (R)-1-(2-Difluorometoxifenil)-7[2-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-1,2-dihidrociclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



- 10 El *Ejemplo 29* (2,05 mmol, 1,01 g) se diluyó con MeOH (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Oxona® (3,04 mmol, 1,87 g) en agua (15 ml) y se permitió que la reacción se calentara a t.a. durante 12 h. En este punto, la mezcla de reacción contenía aproximadamente un 25 % de sulfóxido de y 75 % de sulfona. El disolvente se retiró al vacío y se añadió EtOAc. El sólido resultante se retiró por filtración antes de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOH al 0-20 % en DCM), produciendo ambos *compuestos del título*. *Ejemplo 92* (560 mg, 52 %): δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (s, 2H); 8,25 (m, 1H); 7,85 (dd, *J* 9,7 Hz, *J* 1,0 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J* 9,7 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,28 (t, *J* 73,9 Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,14 (td, *J* 7,5 Hz, *J* 1,1 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* 7,4 Hz, 1H); 5,17 (dd, *J* 6,9 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H); 4,24 (m, 4H); 3,63 (dd, *J* 18,2 Hz, *J* 7,1 Hz, 1H); 3,17 (m, 4H); 2,77 (dd, *J* 18,1 Hz, *J* 2,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,84 min 526,6 (M+H)⁺. *Ejemplo 93* (150 mg, 15 %): δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,68 (s, 2H); 8,23 (m, 1H); 7,84 (dd, *J* 9,7 Hz, *J* 1,0 Hz, 1H); 7,78 (dd, *J* 9,7 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,28 (t, *J* 73,9 Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,14 (td, *J* 7,5 Hz, *J* 1,1 Hz, 1H); 6,88 (m, 1H); 5,16 (dd, *J* 6,8 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H); 4,49 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,63 (dd, *J* 18,2 Hz, *J* 7,2 Hz, 1H); 2,88 (m, 2H); 2,76 (m, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,64 min 510,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

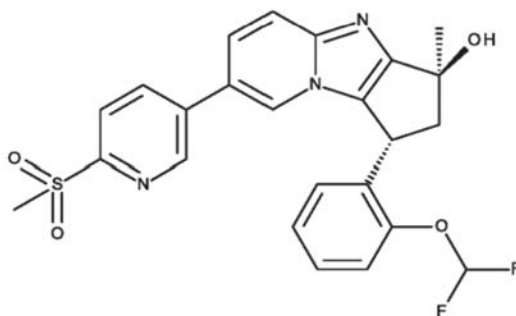
- 25 Ácido (1R,5S,8R)-3-{5-[(1R,1R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 25* (178 mg, 0,32 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (53 mg, 1,26 mmol) por el *Método I* (87 mg, 50 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,07-12,23 (m, 1 H), 8,47 (s, 2H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* 9,5, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,06 (td, *J* 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 4,69 (dd, *J* 8,4, 3,8 Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,02 (dt, *J* 13,7, 3,7 Hz, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,08 minutos, 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

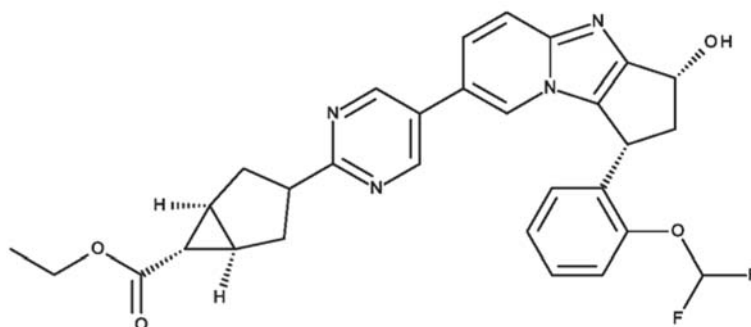
- 40 (1R,3S)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *compuesto del título* se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 % en heptano, seguido de MeOH al 0-50 % en DCM) y por HPLC preparativa (método ácido) de la mezcla en bruto obtenida para el *Ejemplo 65* (las fracciones combinadas se neutralizaron a pH ~7 con una solución ac. sat. de bicarbonato sódico antes de concentración, se disolvieron en agua (12 ml) y se extrajeron con EtOAc (25 ml)) para proporcionar 16,1 mg (4 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,75 (d, J 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J 8,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, J 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,46 (m, 1H), 10 5,24 (dd, J 7,9, 5,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J 13,8, 8,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,56 (dd, J 13,8, 5,8 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,25 (s, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,97 min 486,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

15 (1R,3R,5S,6r)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

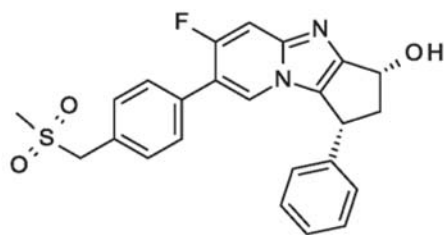


20 El *Ejemplo 31* (37 mg, 68 μmol) se disolvió en EtOAc (5 ml) y se añadieron paladio sobre carbono (10 %, 7,5 mg, 10 mol%) y TEA (10 μl, 68 μmol). La suspensión se desgasificó usando vacío/nitrógeno/hidrógeno y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a presión durante 48 h con 4 retratamientos (la mezcla de reacción se filtró y/o la adición de más catalizador de paladio y TEA). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D) para proporcionar 25 5,7 mg (13 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,75 (s, 2H), 7,99 - 7,78 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (dt, J 21,9, 7,6 Hz, 2H), 7,09 - 6,87 (m, 1H), 6,71 (dd, J 74,6, 72,7 Hz, 1H), 5,53 (dd, J 7,3, 3,2 Hz, 1H), 4,96 (dd, J 8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,09 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 13,3, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (dt, J 14,2, 8,2 Hz, 1H), 3,53 (d, J 21,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 4H), 2,02 (d, J 8,6 Hz, 2H), 1,55 (t, J 2,9 Hz, 1H), 1,24 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,49 min, 547,0 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 97

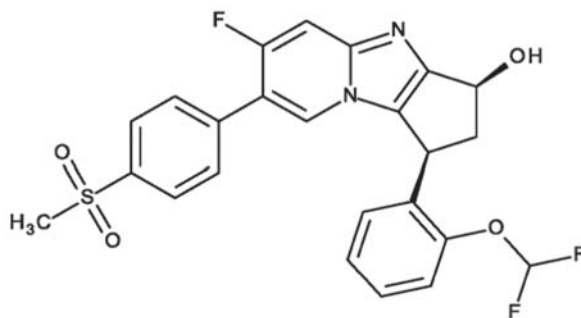
(1R,3R)-6-Fluoro-7-{4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 42* (1 equiv., 0,800 mmol) y tri-sec-butil borohidruro de litio (1 M en THF, 1,2 mmol, 1,5 equiv.). Por el *Método B* (30 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,47 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 437,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

10 (1S,3S)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonil-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



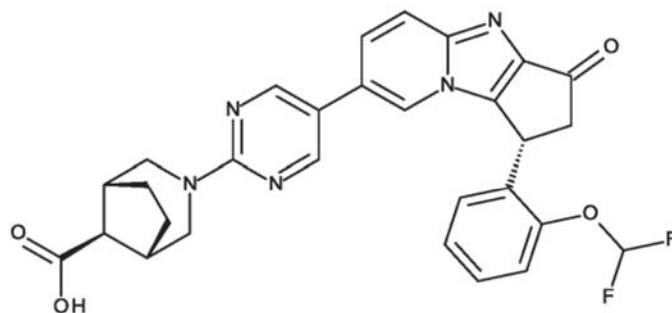
15 El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 38* (67 mg, 0,14 mmol) y tri-sec-butilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 0,2 ml, 0,2 mmol) por el *Método B* (36 mg, 54 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,06 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* 8,6 Hz, *J* 1,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* 11,9 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* 73,9 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (td, *J* 7,6, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* 7,7 Hz, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,51 (s a, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* 8,5 Hz, *J* 3,8 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,06 (dt, *J* 13,6 Hz, *J* 3,5 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,94 min 489,6 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 99

25 Ácido (1S,5R,8R)-3-[5-[(R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il]-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

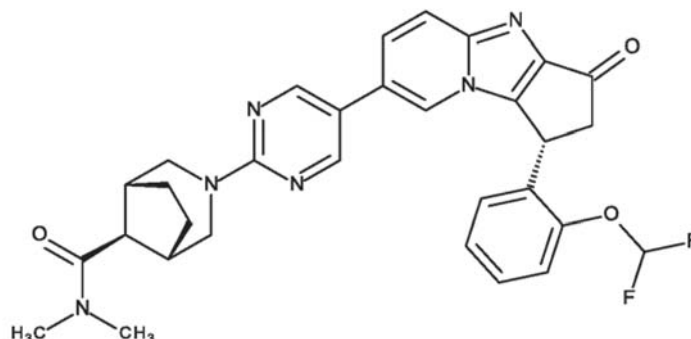
25



30 El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 40* (191 mg, 0,34 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (74 mg, 1,81 mmol) por el *Método I* (92 mg, 49 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,13-12,32 (m, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,20 (t, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* 9,7, 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,28 (t, *J* 73,9 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 5,13-5,19 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,01 (d, 2H, *J* 12,2 Hz), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,31 min, 546 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 100**

Dimetilamida del ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



5

A una solución del *Ejemplo 99* (33 mg, 0,06 mmol) en THF (5 ml) se añadió DIPEA (0,06 ml, 0,3 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (21 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimidida (23 mg, 0,12 mmol) y dimetilamina (0,06 ml, 0,1 mmol) y mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-20 % en EtOAc) y el material se criodesecó en MeCN/agua para dar el *compuesto del título* (25 mg, 72 %) en forma de un sólido de color beige. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 8,59 (s, 2H), 8,20-8,22 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* 9,7, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* 9,7, 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,28 (t, *J* 73,9 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 5,13-5,18 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,41-2,49 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 2,10 min, 573 (M+H)⁺.

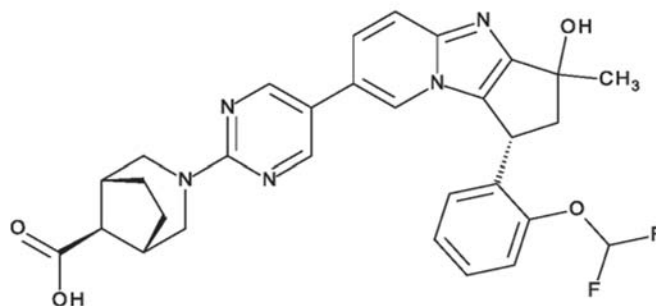
10

15

Ejemplo 101

20

Ácido (1S,5R,8R)-3-{5-[(R)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-pirimidin-2-il}-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



25

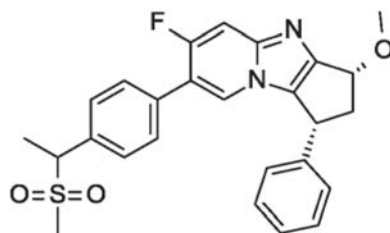
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 26* (54 mg, 0,09 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (19 mg, 0,45 mmol) por el *Método I* (28 mg, 53 %). El material es una mezcla 79:21 de los dos diaestereoisómeros, asignación dada para el diastereoisómero principal; δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 12,04-12,24 (m, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 3,01-3,12 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,30 (dd, *J* 13,5, 4,4 Hz, 1H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,24-1,33 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,52 min, 562 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 102

35

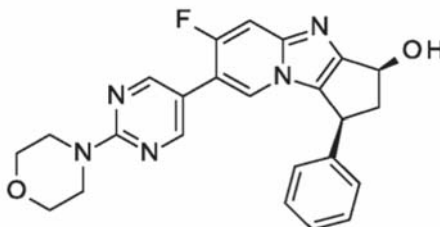
(1S,3S)-6-Fluoro-3-metoxi-7-{4-[1-(metilsulfonyl)etil]fenil}-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



El *Ejemplo 74* (19,5 mg, 0,0447 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción hidróxido sódico (0,00214 g, 0,0536 mmol, 1,2 equiv.). Después de 30 minutos, con agitación a 0 °C, se añadió yodometano (0,00641 g, 0,0447 mmol, 1 equiv.). Después de 1 h, se añadió un segundo equivalente de yodometano y la temperatura se elevó a t.a. durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC prep., produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg, 38 %). CLEM (EN⁺) TR 1,42 min, 465,0 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 103**

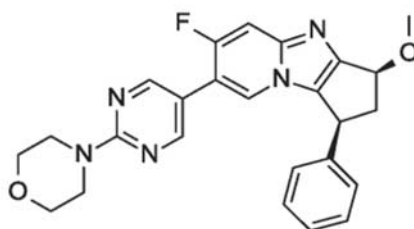
(1S,3S)-6-Fluoro-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 82* (344 mg, 1,0 equiv.) y tri-sec-butilborohidruro de litio (1,5equiv.) por el *Método B* (130 mg, 38 %). CLEM (EN⁺) TR 3,32 min, 432 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 104**

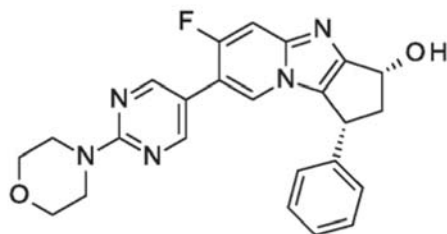
(1S,3S)-6-Fluoro-3-metoxi-7[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



25 El *Ejemplo 103* (46,3 mg, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (9,3 ml/mmol). A 0 °C, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,2equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se añadió yodometano (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio (solución sat.), se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH 0 % en DCM), seguido de cromatografía inversa preparativa dirigida por EM, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 6 %). CLEM (EN⁺) TR 1,45 min, 446,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

35 (1R,3R)-6-Fluoro-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

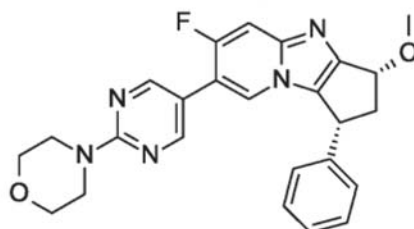


El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 83* (230 mg, 1,0 equiv.) y tri-sec-butilborohidruro de litio (1,5equiv.) por el *Método B* (105 mg, 46 %). CLEM (EN⁺) TR 3,33 min, 432 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 106

(1R,3R)-6-Fluoro-3-metoxi-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



10

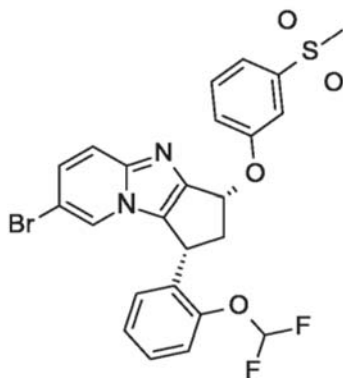
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 105* (95 mg, 1,2 equiv.), NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,3equiv.), yodometano (1,3 equiv.) en THF (9,1 ml/mmol) por el método descrito en el *Ejemplo 103*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-4 % en DCM), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 43 %). CLEM (EN⁺) TR 1,45 min, 446,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 107

(1R,3R)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

20



El *Intermedio 72* (100 mg, 1,0 equiv.) y 3-metanosulfonil-fenol (1,0 equiv.) se disolvieron en THF (4 ml/mmol). A 0 °C, se añadió resina de trifetilfosfina (1,1 equiv., 1,88 mmol/g), seguido de una solución de DIAD (1,4 equiv.) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, se inactivó con bicarbonato sódico (solución sat., 1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 1- 5 % en DCM), seguido de cromatografía inversa preparativa dirigida por UV (Gradiente básico 50-80), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (33 mg, 24 %). CLEM (EN⁺) TR 1,59 min, 550,0 (M+H)⁺.

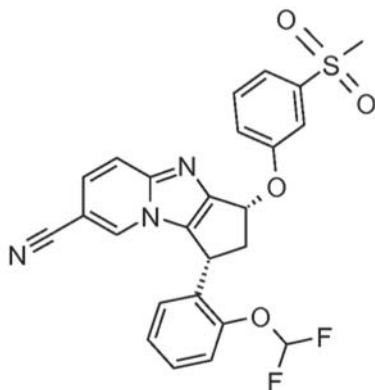
25

30

Ejemplo 108

(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo

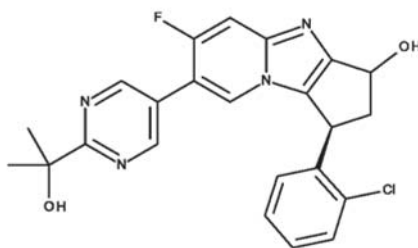
35



El *Ejemplo 107* (56 mg, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (19,6 ml/mmol) y la solución se desgasificó con argón. Se añadieron cianuro de cinc (1,1 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se filtró sobre celite, se recogió con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa dirigida por EM, produciendo el *compuesto del título* en forma de un cristal sólido de color blanco (10 mg, 18 %). CLEM (EN⁺) TR 1,51 min, 496,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

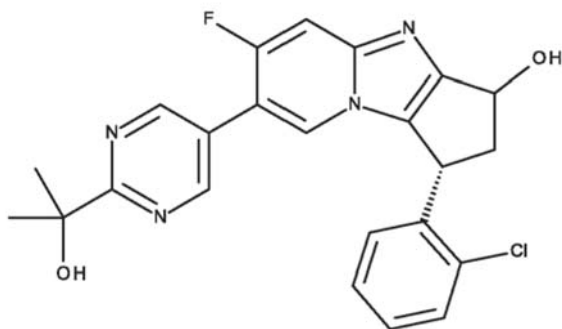
(S)-1-(2-Clorofenil)-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 75* (50 mg, 0,114 mmol, 1 equiv.) y borohidruro sódico (4,3 mg, 0,114 mmol 1 equiv.) por el *Método C* (32 mg, 21 %). CLEM (EN⁺) TR 1,32 min, 439,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

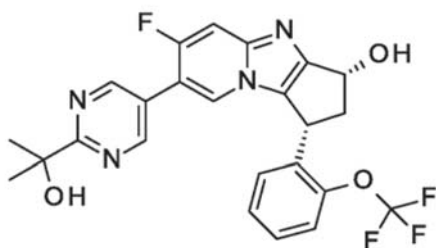
(R)-1-(2-Clorofenil)-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 76* (50 mg, 0,114 mmol, 1 equiv.) y borohidruro sódico (4,3 mg, 0,114 mmol 1 equiv.) por el *Método C* (11 mg, 10 %). CLEM (EN⁺) TR 1,32 min, 439,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

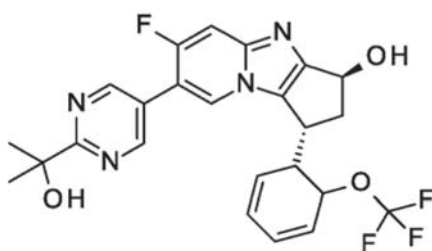
5 (1R,3R)-6-Fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 81* (95,3 mg, 1,0 equiv.), MeOH (10,2 ml/mmol) y borohidruro sódico (1,0 equiv.) por el *Método C*. El residuo se precipitó en MeOH, se filtró y se secó a presión reducida. El *compuesto del título* se aisló mediante purificación quiral en condiciones de SFC en un Chiralpak IA (50 x 266 mm x mm, flujo 360 ml/min, 25 °C, CO₂ + 20 % de MeOH, inyección de 5,33 ml de solución a una concentración de 30 g/l). El primer enantiómero en eluirse (TR 6,7 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (9,2 mg, 10 %). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 489,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

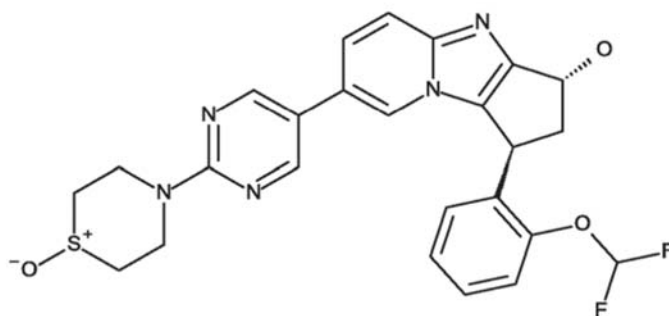
20 (1R,3S)-6-Fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



25 Se recogió el segundo enantiómero en eluirse (TR 9,5 min) de la purificación descrita en el *Ejemplo 111* y las fracciones se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 12 %). CLEM (EN⁺) TR 1,38 min, 489,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

30 (1R,3R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-[2-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



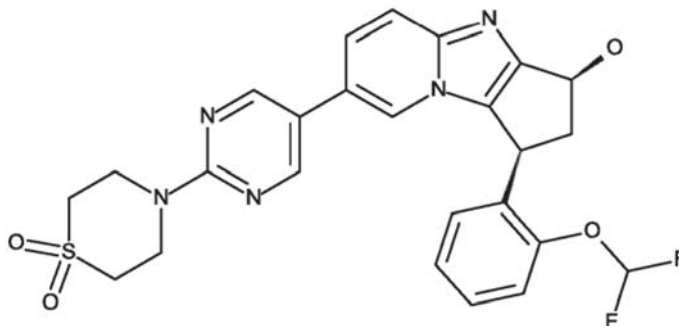
35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 93* (0,24 mmol, 120 mg) y tri-sec-butilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 0,4 mmol, 0,4 ml) por el *Método B* (76 mg, 62 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,63 (s, 2H); 8,03 (m, 1H); 7,68 (dd, J 9,5 Hz, J 0,9 Hz, 1H); 7,54 (dd, J 9,5 Hz, J 1,8 Hz, 1H); 7,37 (t, J 74,1 Hz, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,13 (m, 1H); 6,94

(dd, J 8,0 Hz, J 1,5 Hz, 1H); 5,48 (d, J 5,2 Hz, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,48 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 2,88 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,08 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,64 min 512,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

5

(1R,3R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-7-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10

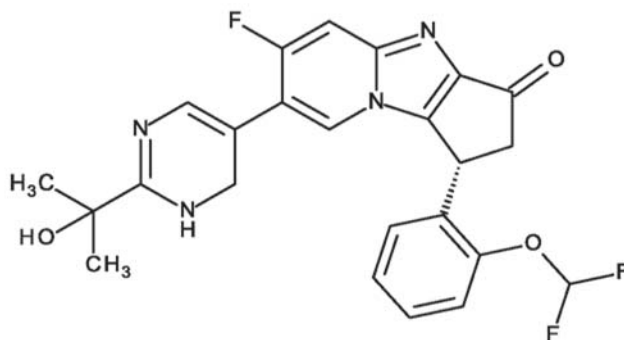
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 92* (0,95 mmol, 500 mg) y tri-sec-butilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 1,0 mmol, 1,0 ml) por el *Método B* (365 mg, 73 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,66 (s, 2H); 8,04 (dd, J 1,4 Hz, J 0,9 Hz, 1H); 7,69 (dd, J 9,5 Hz, J 0,8 Hz, 1H); 7,55 (dd, J 9,5 Hz, J 1,8 Hz, 1H); 7,37 (t, J 74,1 Hz, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,13 (m, 1H); 6,94 (m, 1H); 5,48 (d, J 5,2 Hz, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,77 (dd, J 8,5 Hz, J 3,8 Hz, 1H); 4,23 (m, 4H); 3,45 (m, 1H); 3,16 (m, 4H); 2,08 (dt, J 13,4 Hz, J 3,5 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,80 min 528,6 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 115

20

(R)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-il]-1,2-dihidro-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



25

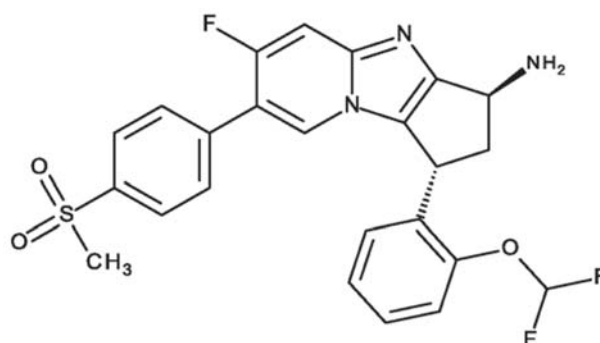
El *Ejemplo 85* (0,32 mmol, 150 mg) se disolvió en THF (10 ml). Se añadieron acetato de amonio (0,38 mmol, 30 mg), AcOH (0,35 mmol, 20 μ l) y triacetoxiborohidruro sódico (0,45 mmol, 100 mg) y la reacción se agitó a t.a. durante 12 h. La reacción se interrumpió con hidróxido sódico y se extrajo con más cantidad de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío antes de la purificación por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (40 mg, 27 %). δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,62 (d, J 13,2 Hz, 1H); 7,57 (d, J 7,7 Hz, 1H); 7,39 (d, J 8,4 Hz, J 1,6 Hz, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,27 (t, J 73,9 Hz, 1H); 7,17 (td, J 7,6 Hz, J 1,1 Hz, 1H); 6,94 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 5,13 (dd, J 6,9 Hz, J 2,0 Hz, 1H); 4,16 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,58 (dd, J 18,2 Hz, J 7,0 Hz, 1H); 2,77 (dd, J 18,2 Hz, J 2,0 Hz, 1H); 1,26 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,54 min 471,6 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 116

35

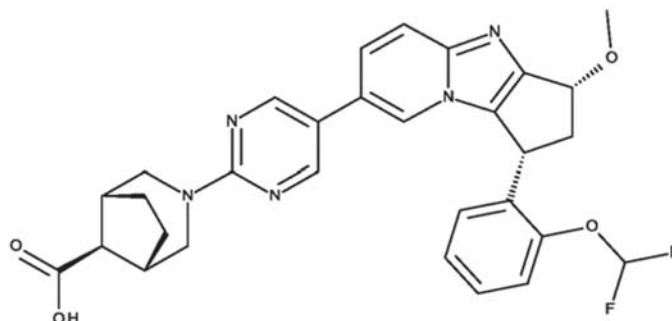
(1R,3S)-1-(2-Difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonyl-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamina



El *Ejemplo 46* (0,20 mmol, 100 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron difenilfosforilazida (0,27 mmol, 60 μ l) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,27 mmol, 40 μ l) y la reacción se agitó durante 12 h. Después, el disolvente se retiró al vacío antes de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 40-80 % en hexanos), produciendo la (1R,3S)-3-azido-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-7-(4-metanosulfonil-fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina (45 mg, 43 %). Esto se disolvió en THF (5 ml) y se añadió resina de trifenilfosfina (0,23 mmol, 150 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante 12 h antes de la filtración de la resina. La concentración del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (26 mg, 27 % en dos etapas). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,12 (d, *J* 7,6 Hz, 1H); 8,00 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,74 (dd, *J* 8,5 Hz, *J* 1,7 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* 12,0 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* 74,1 Hz, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,07 (td, *J* 7,5 Hz, *J* 1,3 Hz, 1H); 6,64 (dd, *J* 7,7 Hz, *J* 1,5 Hz, 1H); 4,98 (dd, *J* 8,1 Hz, *J* 3,5 Hz, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 2,72 (m, 1H); 2,59 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,66 min 488,6 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 117**

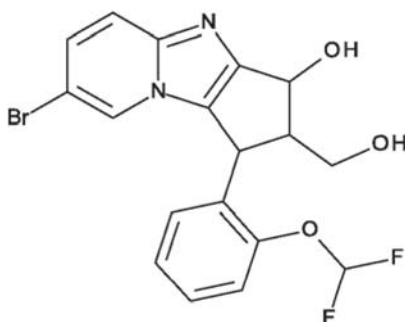
Ácido (8-anti)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 86* (106 mg, 0,18 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (31 mg, 0,73 mmol) por el *Método I* (55 mg, 53 %). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,00-12,26 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,08-8,10 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* 9,5, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* 74,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11 (td, *J* 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,77-4,85 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,66 (d, *J* 0,4 Hz, 1H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,44 min, 562 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 118**

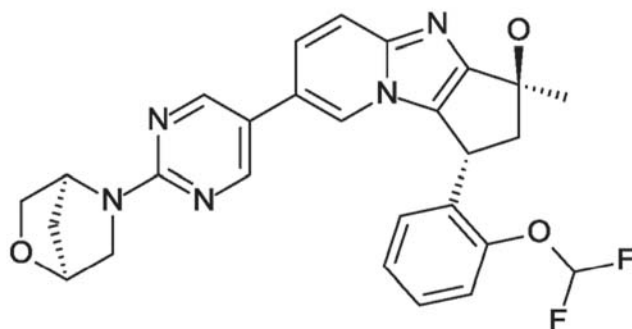
7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 6 (0,25 g, 0,53 mmol) y borohidruro sódico (0,022 g, 0,59 mmol) por el Método C (0,036 g, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,93 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,93 (dd, J 7,7 Hz, J 1,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J 5,7 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,98 (dd, J 5,7 Hz, J 3,0 Hz, 1H), 4,81 (t, J 5,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J 3,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,62 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,20 min 425,0/427,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

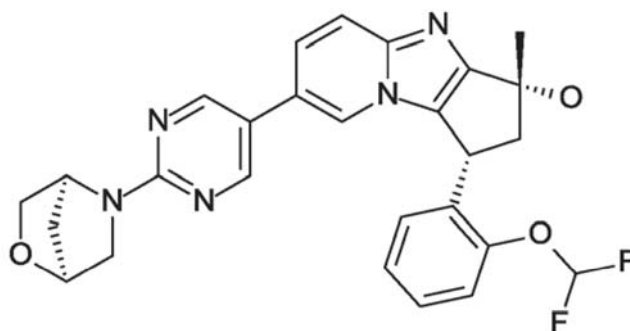
(1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 15 (245 mg, 0,60 mmol) y (1S,4S)-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (272 mg, 0,90 mmol) por el Método A, para proporcionar el producto como una mezcla epimérica 4:1. La separación de los epímeros por cromatografía CL quiral (columna Chiralcel OD-H®, eluyente de 85:15 de heptano/EtOH) proporcionó 23 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color verde. RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8,43 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,26 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,95 (t, J 73,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J 7,7, 1,2 Hz, 1H), 5,17 (dd, J 7,9, 5,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87 (dd, J 7,4, 1,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J 7,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J 10,8, 1,3 Hz, 1H), 3,50 (d, J 10,9 Hz, 1H), 3,24 (dd, J 13,6, 8,0 Hz, 1H), 2,51 (dd, J 13,6, 5,6 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,71 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,31 min 506,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

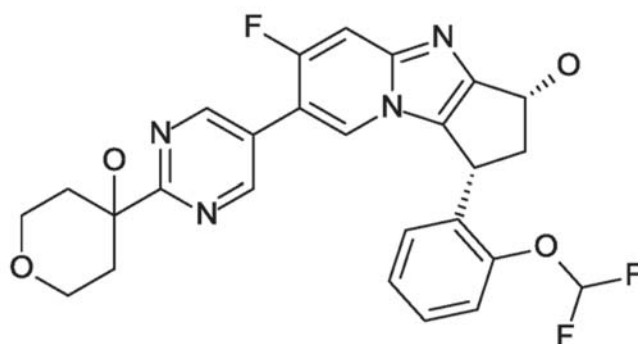
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título*, 108 mg (36 %), se aisló en forma de un sólido de color verde pálido por cromatografía CL quiral de la mezcla de epímeros separada en el *Ejemplo 119*. RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8,43 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J 11,2 Hz, 1H), 7,31 (td, J 7,8, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,09 (dd, J 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J 73,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (dd, J 8,4, 4,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87 (dd, J 7,4, 1,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J 7,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J 10,8, 1,1 Hz, 1H), 3,50 (d, J 10,9 Hz, 1H), 3,28 (d, J 8,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, J 13,5, 4,9 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,69 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,31 min 506,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 121, MÉTODO K

(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

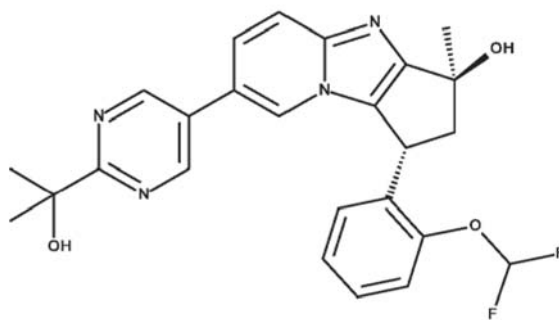


15

El *Ejemplo 16* (95 mg, 0,23 mmol), el *Intermedio 35* (pureza del 89 %, 98 mg, 0,23 mmol), una solución 2 M de carbonato sódico en agua (0,35 ml, 0,69 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se pusieron en un tubo de microondas. La mezcla se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de aducto de Pd(dppf)Cl₂·DCM (19 mg, 0,02 mmol). La reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó en el microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,38 ml) a la reacción enfriada y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método C) para proporcionar 35 mg (29 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,78 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,67 (dd, J 74,7, 72,6 Hz, 1H), 5,46 (dd, J 7,3, 3,1 Hz, 1H), 4,90 (dd, J 8,5, 3,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 2,42 (ddd, J 14,8, 11,6, 6,9 Hz, 3H), 1,57 (d, J 11,8 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min 513,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 122

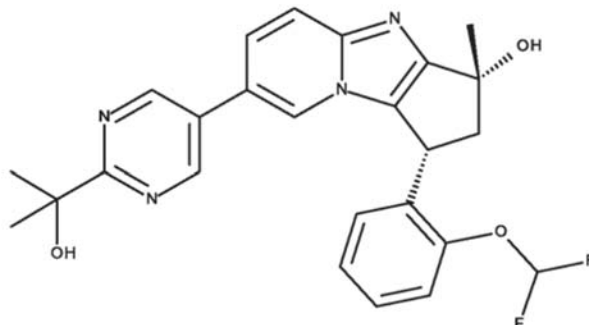
(1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Una mezcla del *Ejemplo 15* (245 mg, 0,599 mmol), 2-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (237 mg, 0,897 mmol), carbonato sódico (190 mg, 1,795 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (49 mg, 10 mol%), así como agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-100 % en EtOAc), y después por HPLC preparativa para proporcionar 8,2 mg (3 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,68 (s, 2H), 7,71 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,40 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* 7,8, 5,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,30 (dd, *J* 13,7, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* 13,7, 5,8 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,32 min 467,0 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 123**

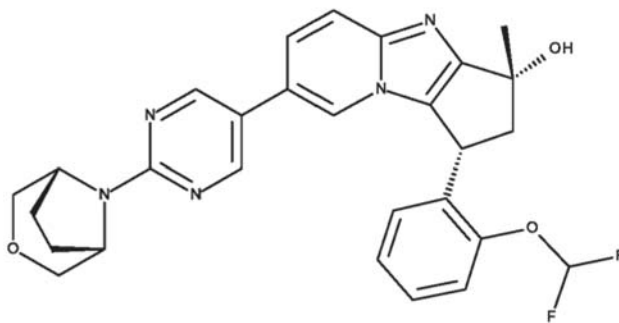
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Una mezcla del *Ejemplo 15* (245 mg, 0,599 mmol), 2-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (237 mg, 0,897 mmol), carbonato sódico (190 mg, 1,795 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadieron aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (49 mg, 10 mol%) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-100 % en EtOAc) y después por HPLC preparativa para proporcionar 35 mg (12 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,71 (s, 2H), 7,76 (d, *J* 9,3 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,62 (dd, *J* 74,7, 72,7 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* 26,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* 13,8, 8,5 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* 13,8, 4,2 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,32 min 467,0 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 124**

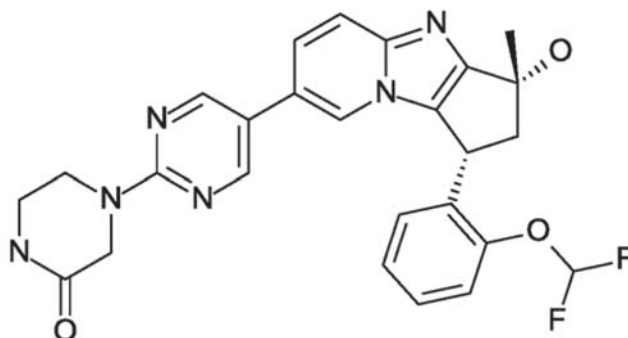
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Una mezcla del *Ejemplo 15* (245 mg, 0,587 mmol), el *Intermedio 36* (280 mg, 0,883 mmol), carbonato sódico (190 mg, 1,795 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno, después se añadieron aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (49 mg, 10 mol%) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-100 % en EtOAc) y después por HPLC preparativa quiral (85 % de heptano: 15 % de EtOH en una columna Chiralcel OD-H) para proporcionar 12 mg (4 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color verde pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (s, 2H), 7,93 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, *J* 9,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,78 (d, *J* 10,8 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* 11,0 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* 13,8, 8,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* 13,8, 5,6 Hz, 1H), 2,14 (c, *J* 6,3, 5,7 Hz, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,91 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,44 min 520,0 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 125**

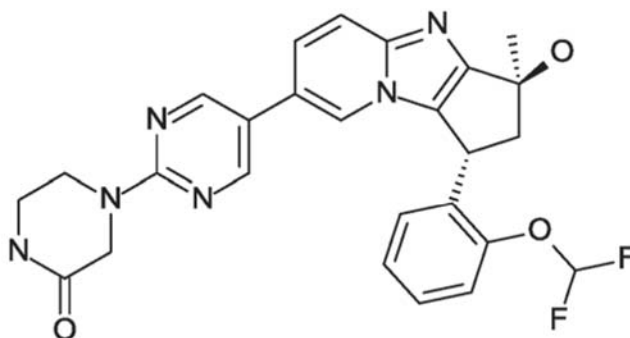
4-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)piperazin-2-ona



Una mezcla del *Ejemplo 15* (245 mg, 0,587 mmol), el *Intermedio 31* (270 mg, 0,888 mmol), carbonato sódico (190 mg, 1,795 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno, después se añadieron aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (49 mg, 10 mol%) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-100 % en EtOAc) y después por HPLC preparativa para proporcionar 59 mg (19 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (s, 2H), 7,73 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* 7,4, 7,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (dd, *J* 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,43 (td, *J* 5,3, 2,8 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* 13,8, 8,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* 13,8, 4,2 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,77 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min 507,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

4-(5-((1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)piperazin-2-ona



Una mezcla del *Ejemplo 15* (245 mg, 0,587 mmol), el *Intermedio 31* (270 mg, 0,888 mmol), carbonato sódico (190 mg, 1,795 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno, después se añadieron aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (49 mg, 10 mol%) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-100 % en EtOAc) y después por HPLC preparativa para proporcionar 17 mg (5 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,33 (s, 2H), 7,89 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,09 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* 73,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (dd, *J* 7,9, 5,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,02 (d, *J* 4,4, 4,0 Hz, 2H), 3,42 (dc, *J* 5,2, 2,8 Hz, 2H), 3,32 (dd, *J* 13,8, 8,1 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* 13,8, 5,7 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min 507,0 (M+H)⁺.

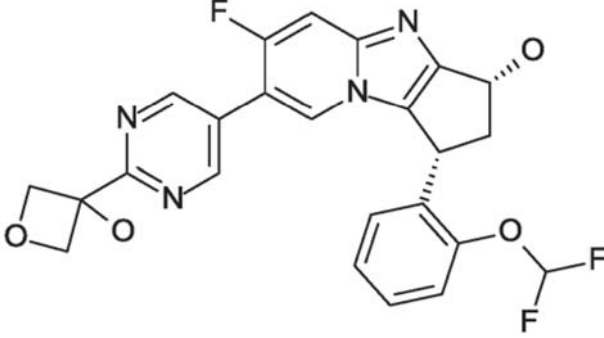
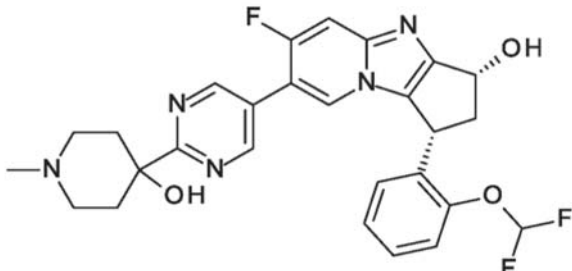
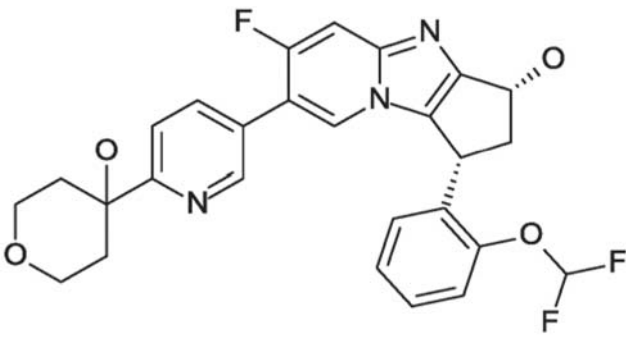
Ejemplo 12a 132

15

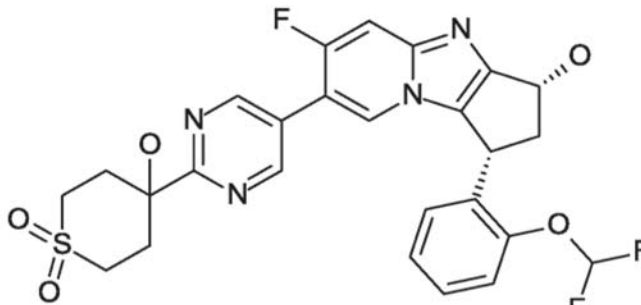
Los siguientes *compuestos del título* se prepararon a partir del precursor asignado por el *Método K*

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
127	Ej. 16	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,36 min 483,0 (M+H) ⁺ .
128	Ej. 16	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-{ <i>S</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2-difluorometoxi-fenil)-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-7-il]-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico	CLEM (EN ⁺) TR 1,66 min 584,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

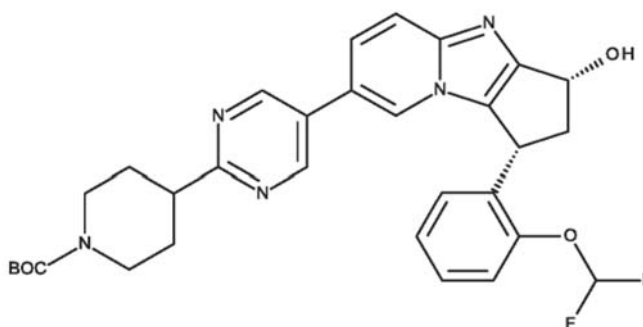
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
129	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi oxetan-3-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,21 min 485,0 (M+H) ⁺ .
130	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,24 min 526,0 (M+H) ⁺ .
131	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,29 min 512,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
132	Ej. 16	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,24 min 561,0 (M+H) ⁺ .



Ejemplo 133

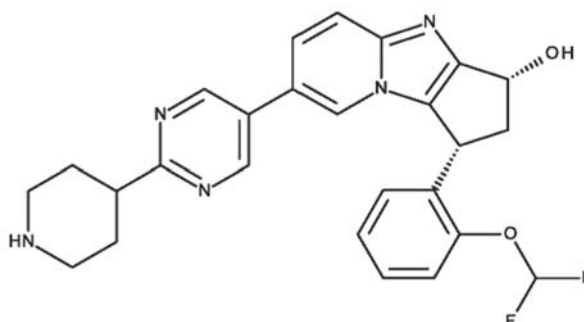
5 4-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Una solución del *Ejemplo 32* (89 %, 442 mg, 0,68 mmol) en EtOAc (15 ml) y TEA (100 µl, 0,71 mmol) se pasó 14 veces sobre paladio al 10 % sobre carbono en un H-cube (50-100 bares, de t.a. a 50 °C). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-10 % en EtOAc). Se obtuvieron dos lotes del *compuesto del título*, uno proporcionó un sólido de color blanco, 163 mg (38 %, pureza del 93 %) y otro proporcionó un sólido de color blanco, 111 mg (27 %, pureza del 98 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 2H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,37 (dd, J 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 6,68 (dd, J 74,7, 72,7 Hz, 1H), 5,49 (dd, J 7,3, 3,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J 8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,06 (tt, J 11,6, 3,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,45 (dt, J 14,1, 3,7 Hz, 1H), 2,00 (d, J 9,6 Hz, 2H), 1,82 (cd, J 12,6, 4,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM (EN⁺) TR 1,78min 578,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

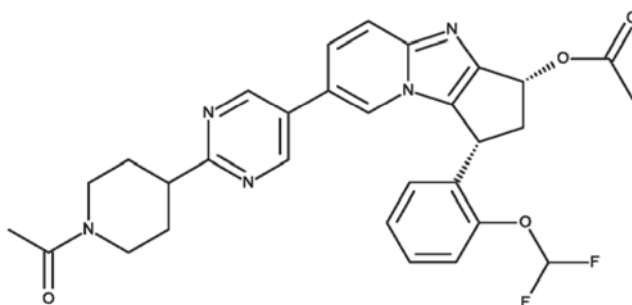
20 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Se añadió una solución 6 M de HCl en DCM (640 μ l) a una solución del *Ejemplo 133* (220 mg, 0,38 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó a pH 10 usando una solución sat. de carbonato sódico en agua, un sólido precipitó, que se filtró y se lavó con agua (6 ml) y Et₂O (6 ml), se secó durante 3 h para proporcionar 150 mg (80 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* 7,1, 3,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* 8,6, 3,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,03 (d, *J* 12,2 Hz, 2H), 2,91 (tt, *J* 11,6, 3,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,08 (dt, *J* 13,6, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* 11,4 Hz, 2H), 1,67 (tdd, *J* 12,3, 8,0, 3,7 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,78 min 478,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 135

(1R,3R)-7-[2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(2-difluorometoxifenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il éster del ácido acético



15

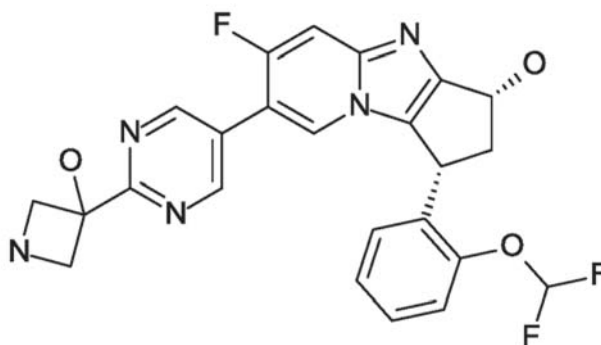
A una solución del *Ejemplo 134* (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (58,22 μ l, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, se añadió anhídrido acético (22 μ l, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (2 ml), el extracto orgánico se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 111 mg (95 %) del *compuesto del título* en forma de una goma de color naranja. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* 74,3, 72,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* 7,4, 3,2 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* 13,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* 13,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 3,32 - 3,04 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,39 (dt, *J* 14,6, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (d, *J* 15,9 Hz, 1H), 1,90 (cd, *J* 12,5, 4,1 Hz, 1H), 1,80 (cd, *J* 12,5, 4,3 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,80 min 562,0 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 136

30 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxiazetidín-3-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

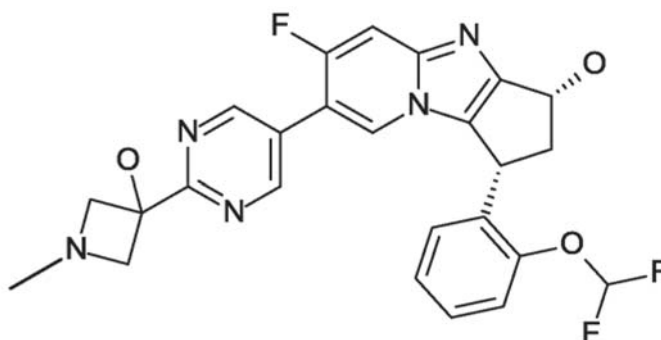


35 Se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (51 μ l, 0,206 mmol) a una solución del *Ejemplo 127* (60 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora y se concentró en un flujo de nitrógeno. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (51 μ l, 0,206 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h y se concentró en un flujo de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 8,6 mg (16 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (s, 2H), 8,37 (s, 2H), 8,22 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,17 (m, 3H), 7,12 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* 7,2, 3,0 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (d, *J* 9,0 Hz, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 1,14 min, 484,0 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 137

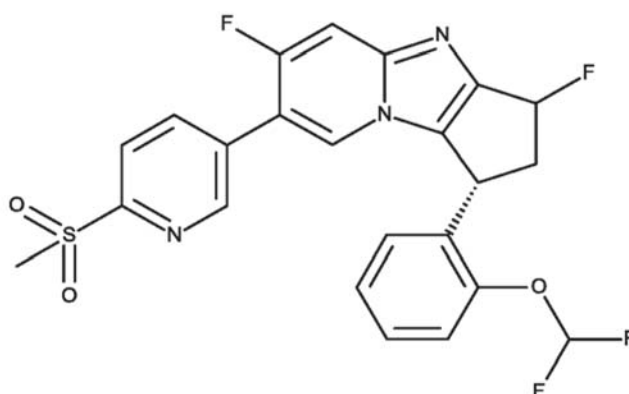
5 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-1-metilazetidín-3-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10 Se añadió ácido trifluoroacético (135 μ l, 1,77 mmol) a una solución del *Ejemplo 136* (127 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 130 mg (pureza del 64 %) de un aceite, que se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió una solución ac. al 37 % de formaldehído (0,047 ml, 0,62 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (74 mg, 0,348 mmol), seguido de AcOH (0,1 ml). Todas la mezcla se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. Se añadieron más solución ac. al 37 % de formaldehído (0,047 ml, 0,62 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (74 mg, 0,348 mmol) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de bicarbonato sódico en agua (~ 3 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 24 mg (35 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,84 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,67 (dd, *J* 74,7, 72,7 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* 7,3, 3,1 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,51 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,44 (dt, *J* 14,1, 3,6 Hz, 1H), 1,71 (d, *J* 8,6 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 1,20 min, 498,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

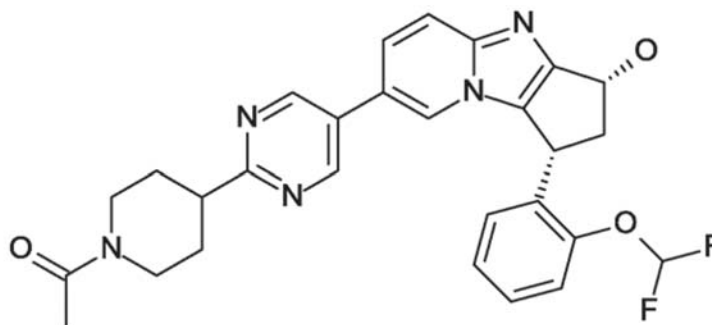
25 (1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3,6-difluoro-7-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina



30 A una solución agitada del *Ejemplo 21* (110 mg, 0,225 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (55 μ l, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se ajustó a pH ~ 8 (usando 11 ml de una solución ac. sat. de bicarbonato sódico) antes de extraerse con DCM (30 ml). La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método C), seguido de cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % en heptano y después MeOH del 0 al 100 % en EtOAc para proporcionar 14 mg (12 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 (d, *J* 24,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,96 (tt, *J* 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,36 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,83 - 6,38 (m, 1H), 6,23 - 5,91 (m, 1H), 5,24 - 4,80 (m, 1H), 3,65 - 3,23 (m, 1H), 3,19 (d, *J* 5,5 Hz, 3H), 2,84 - 2,53 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 1,46 min, 492,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

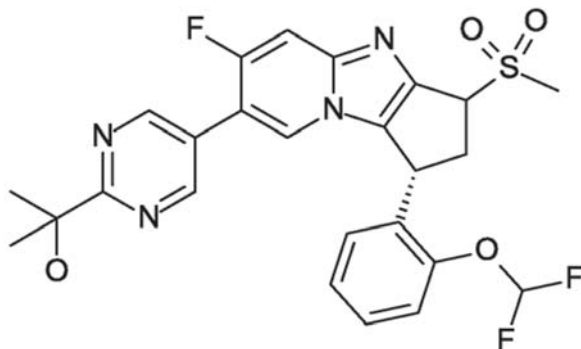
5 1-[4-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)piperidin-1-il]etanona



10 A una solución del *Ejemplo 135* (110 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió una solución ac. 2 M de hidróxido de litio (98 µl). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (6 ml) y 1:1 de *i*-PrOH/CHCl₃ (3 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución ac. 2 M de carbonato sódico (12 ml) y salmuera (6 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 58 mg (55 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* 5,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,77 (dd, *J* 8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* 13,6 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (tt, *J* 11,3, 3,6 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* 11,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 1,25 min, 520,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

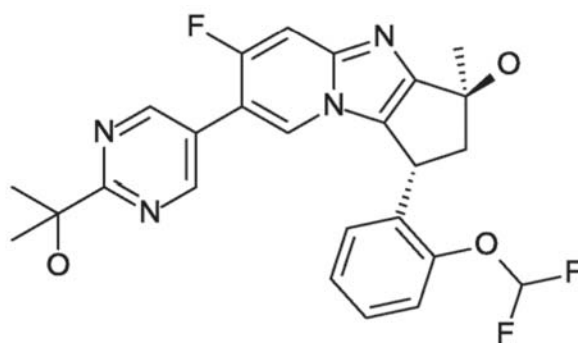
20 2-15-[(1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol



25 El *Intermedio 55* (10 mg, 0,02 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxiico (9 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se inactivó con una solución ac. sat. de carbonato sódico (3 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50-100 % en heptano) para proporcionar 7,5 mg (70 %) del *compuesto del título* (aproximadamente una proporción 1:1 de diaestereoisómeros) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 6,89 (m, 3H), 6,85 - 6,44 (m, 1H), 5,26 - 5,01 (m, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 - 3,56 (m, 1H), 3,31 (d, *J* 42,9 Hz, 3H), 3,10 - 2,76 (m, 1H), 1,62 (s, 6H). CLEM (EN⁺) 1,35 min, 533,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

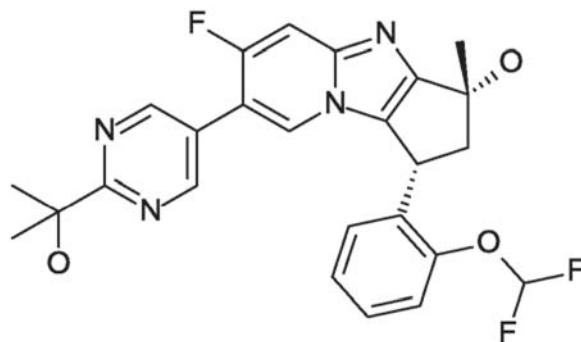
40 (1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *Ejemplo 20* (158 mg, 0,37 mmol) y 2-[5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (146,53 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) antes de añadir una solución ac. 2 M de carbonato sódico (0,55 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno antes de añadir aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (30 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (3 x 3 ml). Los lavados ac. se combinaron y se extrajeron con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-15 % en DCM). La purificación por HPLC preparativa quiral (85 % de heptano: 15 % de EtOH en una columna Chiral Pak AD) proporcionó 10 mg (5,5 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,45 (m, 1H), 5,14 (dd, J 7,7, 5,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,34 (dd, J 13,8, 7,9 Hz, 1H), 2,51 (dd, J 13,8, 5,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,35 min 484,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

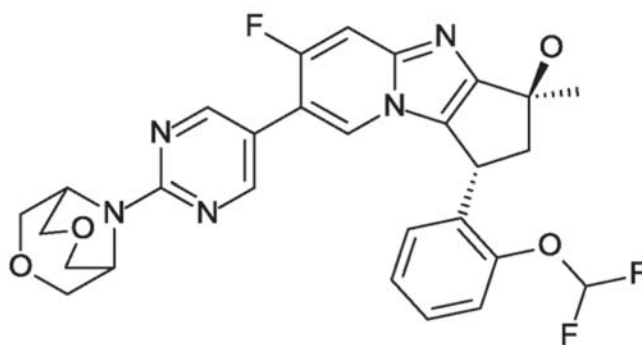
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título*, 43 mg (24 %), se aisló en forma de un cristal incoloro mediante HPLC preparativa quiral (85 % de heptano: 15 % de EtOH en columna Chiral Pak AD) de la mezcla de epímeros separada en el *Ejemplo 141*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,75 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,29 (td, J 7,9, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 6,66 (dd, J 74,6, 72,7 Hz, 1H), 4,90 (dd, J 8,4, 4,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,30 (dd, J 13,8, 8,5 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,66 (dd, J 13,8, 4,0 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,35 min 484,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

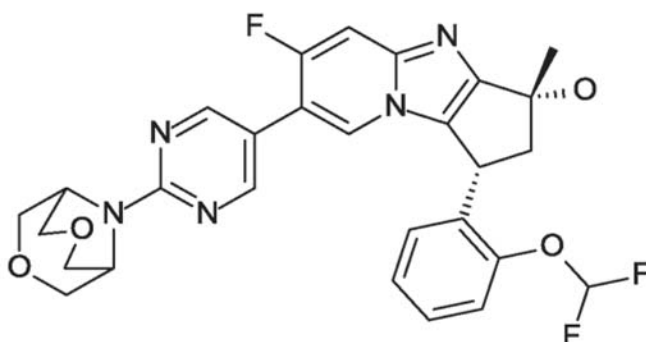
(1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(3,7-dioxo-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *Ejemplo 20* (130 mg, 0,29 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) en un tubo de microondas y después se añadió el *Intermedio 71* (96 mg, 0,29 mmol). Se añadió carbonato sódico (92 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (24 mg, 0,029 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 120 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar un sólido de color crema. El compuesto racémico se purificó por SFC quiral (30 % de EtOH: 70 % de CO₂ en una columna Chiral Pak IC de 25 cm) para proporcionar 10 mg (6 %) del *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,33 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* 73,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* 7,8, 5,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (d, *J* 11,2 Hz, 4H), 3,92 (dd, *J* 10,9, 2,1 Hz, 4H), 3,33 (dd, *J* 13,8, 7,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* 13,7, 5,7 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,36 min 554,0 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 144**

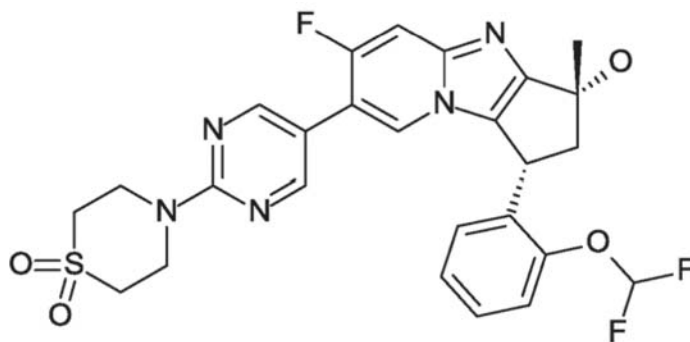
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título*, 48 mg (30 %), se aisló en forma de un sólido de color blanco por SFC quiral (30 % de EtOH: 70 % de CO₂ en una columna Chiral Pak IC de 25 cm) de la mezcla de epímeros separada en el *Ejemplo 143*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* 74,7, 72,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,13 (d, *J* 11,2 Hz, 4H), 3,93 (dd, *J* 10,9, 2,1 Hz, 4H), 3,28 (dd, *J* 13,7, 8,5 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* 13,8, 4,1 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,36 min 554,0 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 145**

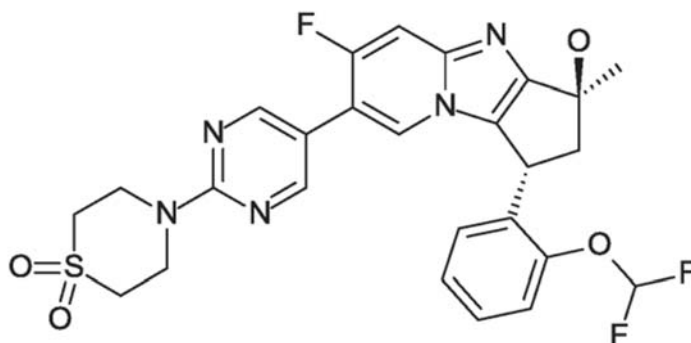
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *Ejemplo 20* (130 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) y el *Intermedio 62* (98 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato sódico (92 mg, 0,620 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (2 ml), la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (24 mg, 10 mol%) así como agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (3 x 5 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-10 % en DCM), seguido de HPLC preparativa para proporcionar 62 mg del compuesto racémico. La separación de epímeros por SFC quiral (30 % de MeOH: 70 % de CO₂ en una columna Chiral Pak IC de 25 cm) proporcionó 93 mg (64 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (s, 2H), 7,56 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J 10,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,66 (t, J 73,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,77 (m, 1H), 4,39 (s, 4H), 3,28 (dd, J 13,3, 8,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 4H), 2,67 (d, J 11,7 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,34 min 560,0 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 146**

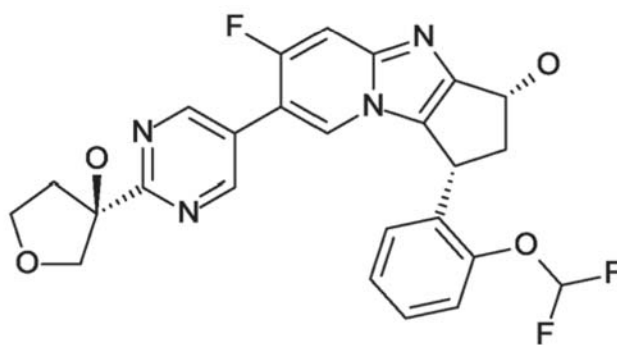
(1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título*, 17 mg (12 %), se aisló en forma de un sólido de color amarillo por SFC quiral (30 % de MeOH: 70 % de CO₂ en una columna Chiral Pak IC de 25 cm) de la mezcla de epímeros separada en el *Ejemplo 145*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (d, J 1,2 Hz, 2H), 7,42 (dd, J 14,5, 9,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,63 (t, J 73,4 Hz, 1H), 5,13 (dd, J 7,7, 5,8 Hz, 1H), 4,40 (s, 4H), 3,33 (dd, J 13,8, 7,9 Hz, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 4H), 2,50 (dd, J 13,8, 5,6 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,34 min, 560,0 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 147**

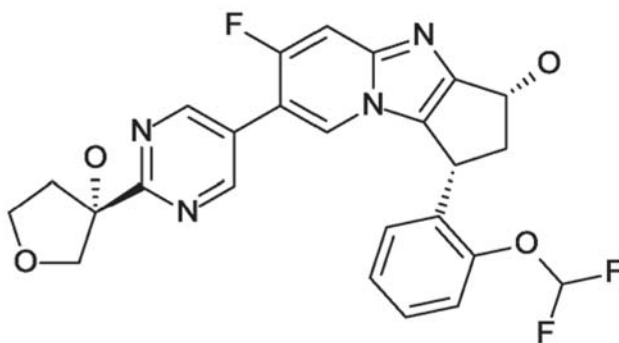
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-[(3S o R)-3-hidroxitetrahidrofurano-3-il]pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *Ejemplo 16* (235 mg, 0,42 mmol), el *Intermedio 53* (372 mg, 0,67 mmol) y una solución ac. 2 M de carbonato sódico (0,63 ml) se agitaron en 1,4-dioxano (4 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂ DCM (34 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se añadió TBAF 1 M (2,52 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar una goma de color negro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50-100 % en heptano, después MeOH al 0-15 % en EtOAc) para proporcionar un sólido de color blanquecino. Esto se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa quiral (MeCN + 0,1 % de DEA con una columna Chiralcel OD-H de 25 cm), seguido de trituración usando DCM para proporcionar 8 mg (4 %) del *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,24 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,18 (c, *J* 7,8 Hz, 2H), 6,67 (dd, *J* 74,8, 72,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* 7,2, 3,0 Hz, 1H), 4,96 - 4,82 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 3H), 3,99 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* 12,6, 8,8 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* 14,1, 3,5 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* 12,4, 5,2 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,23 min 499,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

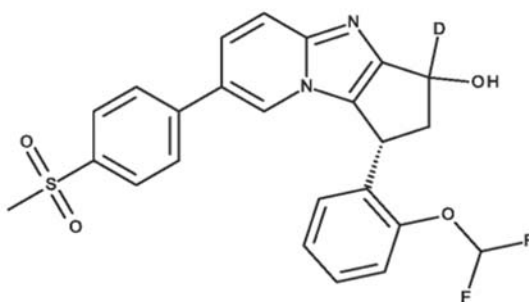
20 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-{2-[(3R o S)-3-hidroxitetrahidrofurano-3-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



25 El *compuesto del título*, 31 mg (14 %), se aisló en forma de un sólido de color blanquecino por HPLC preparativa quiral (MeCN + 0,1 % de DEA con una columna Chiralcel OD-H de 25 cm) de la mezcla de epímeros separada en el *Ejemplo 146*. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* 10,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,68 (dd, *J* 74,8, 72,6 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* 4,4 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* 8,4, 3,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 3H), 3,99 (d, *J* 9,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* 12,6, 8,8 Hz, 1H), 2,45 (dt, *J* 14,1, 3,3 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* 12,5, 5,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,23 min 499,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

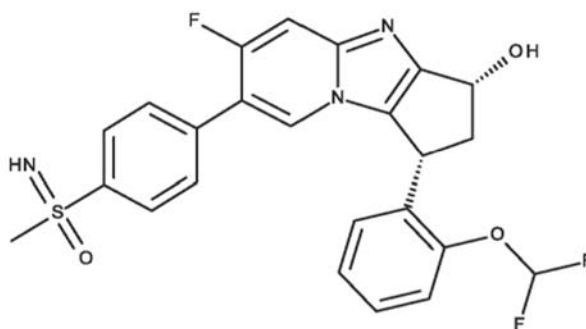
35 (R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-deuterio-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 A una solución del *Ejemplo 41* (0,11 g, 0,23 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió borodeuteruro sódico (0,012 g, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y cloruro de amonio ac. sat. (10 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, MeOH al 0-10 % en EtOAc) y el *compuesto del título* se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,048 g 43 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,20 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* 7,7 Hz, *J* 1,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* 8,6 Hz, *J* 3,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* 13,7 Hz, *J* 8,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,10 (dd, *J* 13,7 Hz, *J* 3,9 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,81 min, 472,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

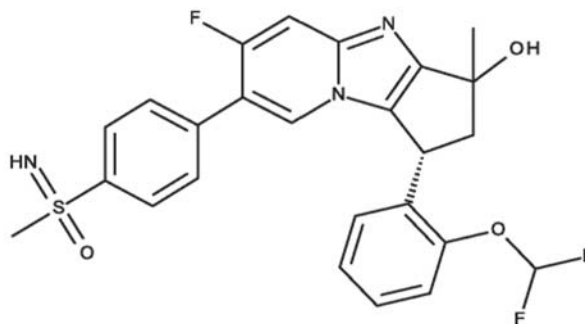
15 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* (210 mg, 0,43 mmol), el *Intermedio 75* (171 mg, 0,52 mmol, pureza del 85 %), por el *Método A* (128 mg, 60 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* 7,3 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* 7,6 Hz, 2H), 6,67 (dd, *J* 74,9, 72,5 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* 4,9 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,62 (dt, *J* 14,9, 7,9 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,46 (d, *J* 14,1 Hz, 1H).). CLEM (EN⁺) TR 1,73 min, 488,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 151

(1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-metil-7-[4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



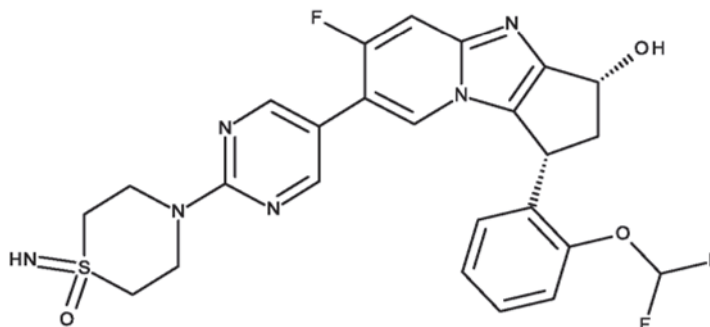
30

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (420 mg, 0,98 mmol) y el *Intermedio 75* (390 mg, 1,18 mmol) por el *Método A* (457 mg, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,55

(*dd*, *J* 13,2, 7,1 Hz, 2H), 7,42 (*d*, *J* 10,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (*m*, 1H), 7,17 - 7,13 (*m*, 1H), 6,84 - 6,42 (*m*, 1H), 4,89 (*dd*, *J* 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,29 (*dd*, *J* 13,8, 8,5 Hz, 1H), 3,13 (*s*, 3H), 2,68 (*dd*, *J* 13,8, 3,8 Hz, 1H), 1,81 (*s*, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,88 min, 502,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 152

(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(1-imino-1-oxido-1λ4~4-tiazinan-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 16 (100 mg, 0,22 mmol), el Intermedio 79 (97 mg, 0,25 mmol), por el Método A (28 mg, 25 %). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,46 (*d*, *J* 1,3 Hz, 2H), 7,84 (*d*, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,44 (*d*, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (*m*, 1H), 7,25 (*d*, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 6,82 (*m*, 3H), 5,29 (*dd*, *J* 7,2, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (*d*, *J* 14,8 Hz, 2H), 4,22 - 4,06 (*m*, 2H), 3,66 - 3,55 (*m*, 1H), 3,17 (*d*, *J* 3,9 Hz, 4H), 2,24 (*dt*, *J* 13,8, 4,0 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,77 min, 545,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplos 153 a 154

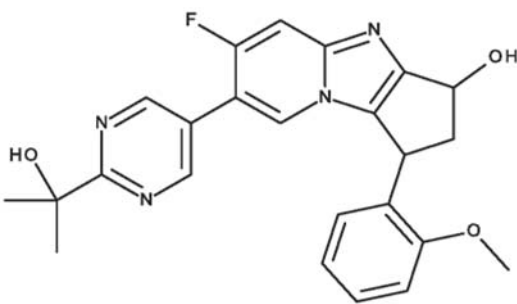
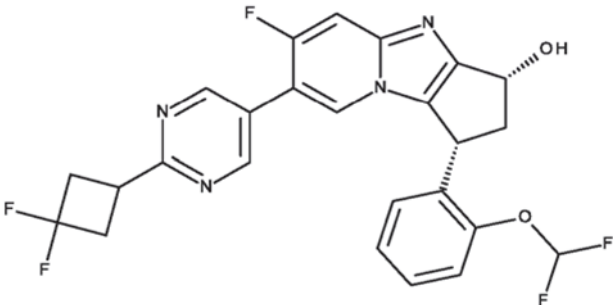
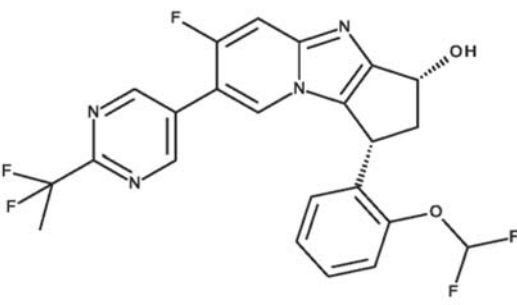
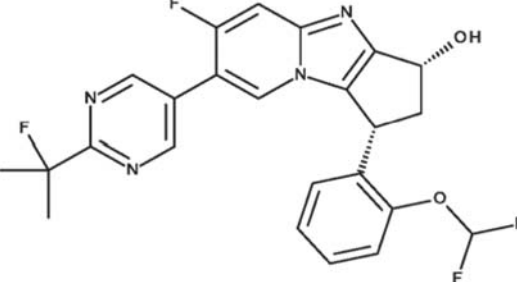
20 Los siguientes Ejemplos se prepararon por el Método A a partir del material de partida dado usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
153	Ej. 14	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min 494,0 (M+H) ⁺ .
154	Ej. 15	(1R,3R o S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,32 min 494,0 (M+H) ⁺ .

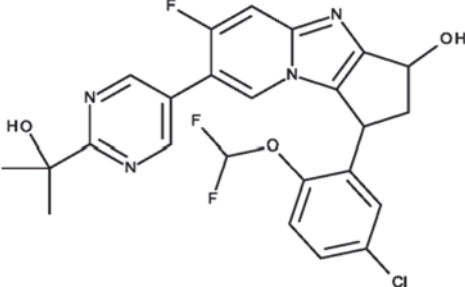
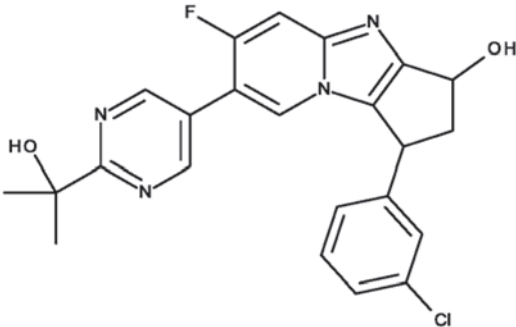
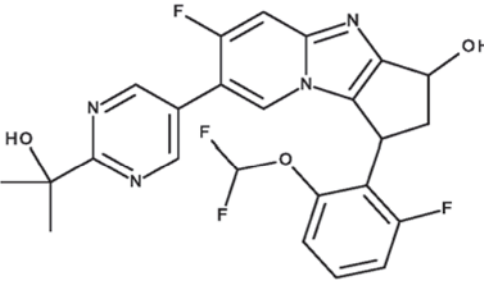
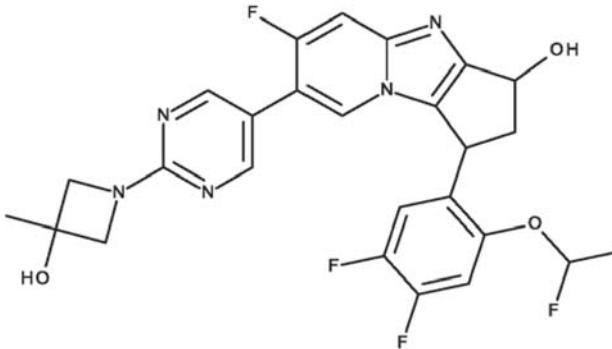
Ejemplos 155 a 169

25

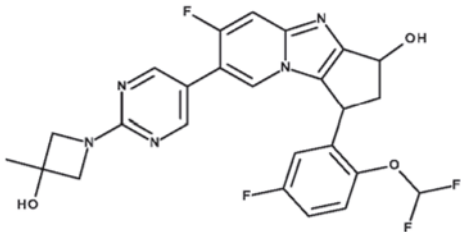
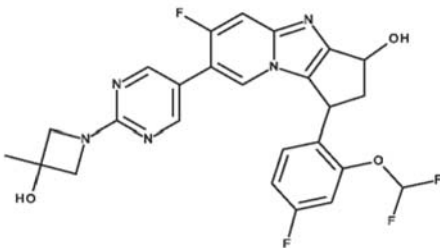
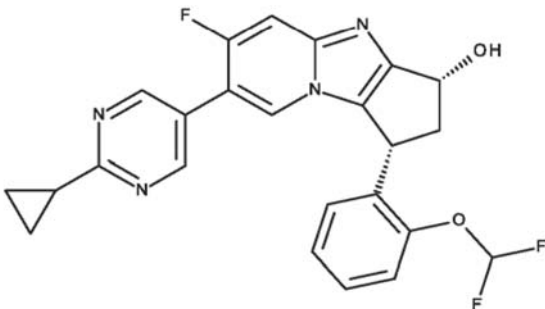
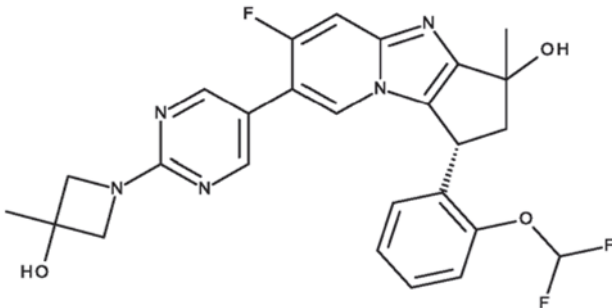
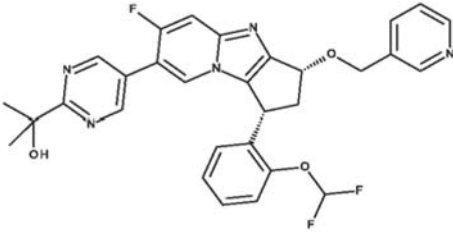
Los siguientes Ejemplos se prepararon por el Método A a partir del material de partida dado usando el éster de boronato o ácido borónico comercial o sintetizado adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
155	Int 85	<p>6-Fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-1-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	<p>CLEM (EN⁺) TR 1,28 min 435,0 (M+H)⁺.</p>
156	Ej. 16	<p>(1R,3R)-7-[2-(3,3-Difluorociclobutil)pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	<p>TR 1,48 min 503,0 (M+H)⁺.</p>
157	Ej. 16	<p>(1R,3R)-7-[2-(1,1-Difluoroetil)pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	<p>TR 1,42 min 477,0 (M+H)⁺.</p>
158	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	<p>TR 1,45 min 473,0 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
159	Int 136	<p>1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,36 min 505,0 (M+H) ⁺ .
160	Int 131	<p>1-(3-Clorofenil)-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,32 min 439,0 (M+H) ⁺ .
161	Int 126	<p>1-[2-(Difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,29 min 489,0 (M+H) ⁺ .
162	Int 121	<p>1-[2-(Difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,47 min, 534,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

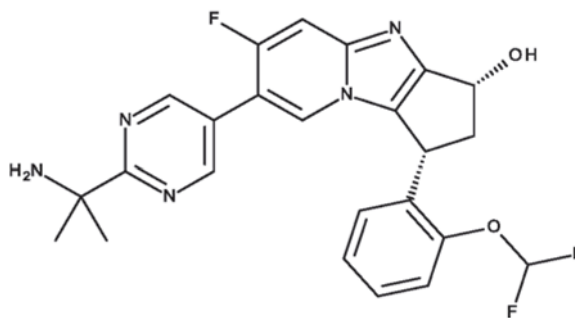
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
163	Int 115	1-[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,26 min, 516,0 (M+H) ⁺ .
			
164	Int 109	1-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,26 min, 516,0 (M+H) ⁺ .
			
165	Ej. 16	(1R,3R)-7-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,43 min, 453,0 (M+H) ⁺ .
			
166	Ej. 20	(1R)-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,27 min, 512,0 (M+H) ⁺ .
			
167	Ej. 186	2-[5-[(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il]propan-2-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,43 min, 562,0 (M+H) ⁺ .
			

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
168	Ej. 190	(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,32 min, 487,0 (M+H) ⁺ .
169	Ej. 16	(8-Anti)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo	CLEM (EN ⁺) TR 1,56 min, 580,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 170

5 (1R,3R)-7-[2-(2-Aminopropan-2-il)pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



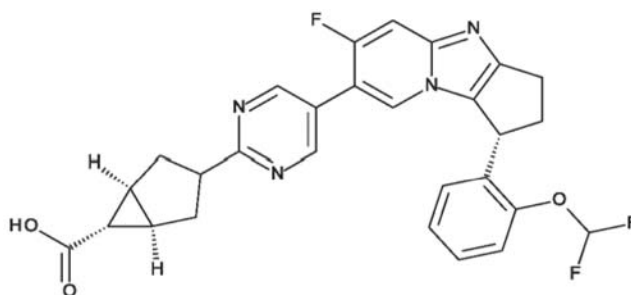
10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 137* (75 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1,5 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,33 ml) por el *Método J* (59 mg, 95 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 10,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (dd, J 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,66 (dd, J 74,6, 72,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J 7,3, 3,2 Hz, 1H), 4,89 (dd, J 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,42 (dt, J 14,1, 3,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 470,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 171

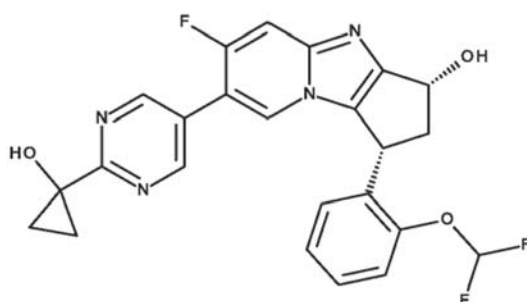
20 Ácido (1R,5S,6r)-3-(5-((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)biciclo(3,1,0)hexano-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 98* (100 mg, 0,18 mmol) en dioxano (2 ml) e hidróxido potásico 1 M en agua (0,187 ml) por el *Método I* (97 mg, 95 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 11,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,13 (m, 3H), 7,10 (t, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,14 (dc, *J* 14,2, 8,8, 7,2 Hz, 1H), 3,02 - 2,77 (m, 3H), 2,28 (tt, *J* 8,3, 4,1 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 4H), 1,46 (s, 2H), 1,13 (s, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,23 min, 521,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

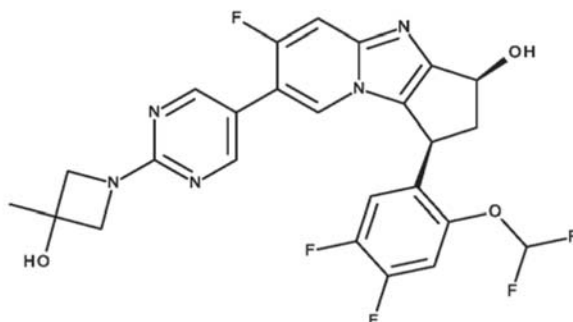
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(1-hidroxiciclopropil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 16* (100 mg, 0,21 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 103* (147 mg, 0,33 mmol), carbonato sódico 2 M (310 μl) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (17 mg, 0,02 mmol), seguido de fluoruro de *N,N,N*-tributilbutan-1-aminio 1 M (3 ml) de acuerdo con el *Método K* (7,6 mg, 7 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,68 (d, *J* 1,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,67 (dd, *J* 74,7, 72,7 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* 7,2, 2,9 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* 8,4, 3,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,43 (dt, *J* 14,2, 3,4 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 4H). CLEM (EN⁺) TR 1,30 min, 469,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

(1S,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

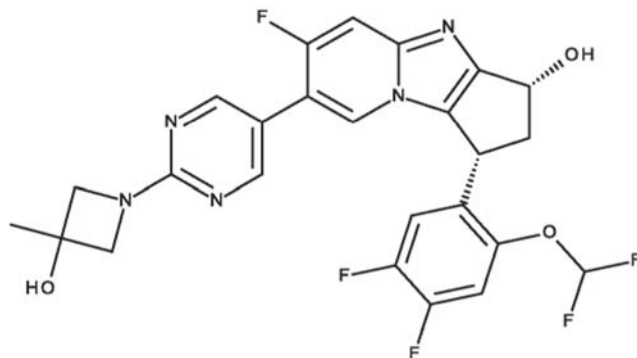


El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 121* (200 mg, 0,45 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (142,6 mg, 0,49 mmol), carbonato sódico 2 M (668 μl) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (18,18 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral

(90 % de heptano: 10 % de etanol en una columna ChiralPak AD) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (65 mg, 27 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,40 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* 10,9, 6,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* 11,2, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* 73,3 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* 7,1, 2,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 4H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 2,23 (dt, *J* 14,0, 3,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,29 (s, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,47 min, 534,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

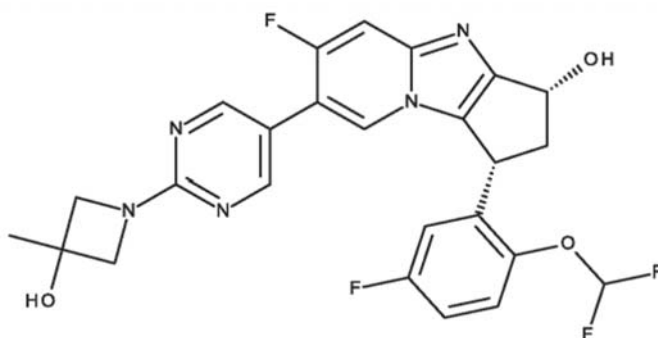
10 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 121* (200 mg, 0,45 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (142,6 mg, 0,49 mmol), carbonato sódico 2 M (668 μl) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (18,18 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral (90 % de heptano: 10 % de etanol en una columna ChiralPak AD) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color beige (67 mg, 28 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,41 (d, *J* 1,3 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* 10,9, 6,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* 11,2, 8,8 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* 73,3 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* 7,1, 2,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,86 (m, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,24 (dt, *J* 14,0, 3,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,30 (s, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,46 min, 534,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

25 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

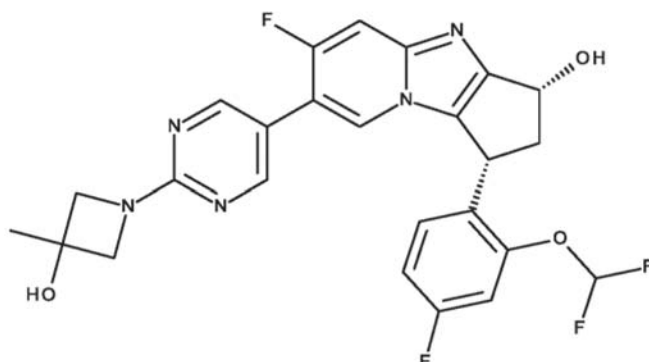


30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 115* (180 mg, 0,42 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (133,7 mg, 0,46 mmol), carbonato sódico 2 M (626 μl) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (17,05 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral (65 % de CO₂:35 % de metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (25 mg, 12 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,38 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* 9,0, 4,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* 8,9, 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* 73,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* 9,2, 3,1 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* 7,2, 3,0 Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 4H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,25 (dt, *J* 14,0, 3,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 516,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

40

(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazof[1,2-a]piridín-3-ol



5

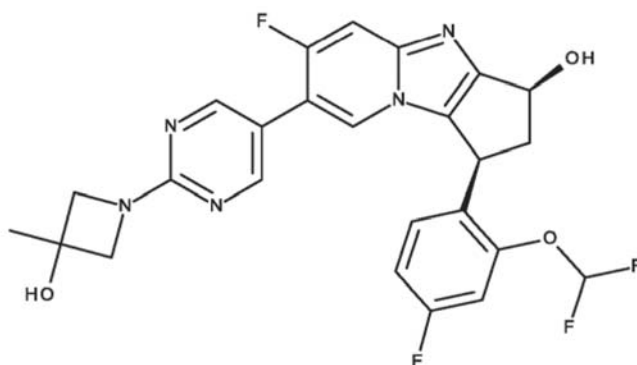
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 109* (165 mg, 0,38 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (122,56 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico 2 M (574,01 μ l) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (15,63 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral (65 % de CO₂:35 % de metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (60 mg, 30 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,38 (d, J 1,1 Hz, 2H), 7,87 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J 11,0 Hz, 1H), 7,21 - 6,86 (m, 4H), 5,26 (dd, J 7,2, 3,3 Hz, 1H), 4,85 - 4,83 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 4H), 3,66 - 3,51 (m, 1H), 2,21 (dt, J 13,9, 3,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,26 min, 516,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 177

15

(1S,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazof[1,2-a]piridín-3-ol



20

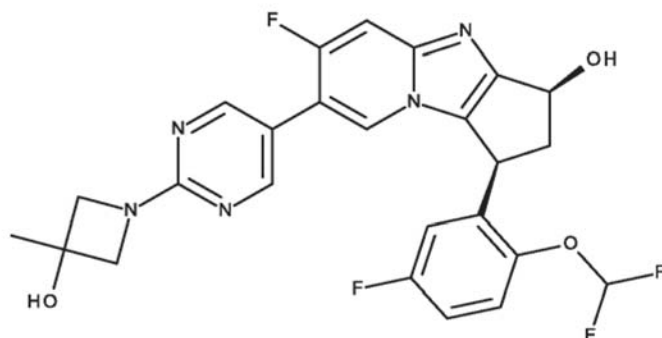
El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 109* (165 mg, 0,38 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (122,56 mg, 0,42 mmol), carbonato sódico 2 M (574,01 μ l) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (15,63 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral (65 % de CO₂:35 % de metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (63 mg, 31 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,40 (d, J 1,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J 11,0 Hz, 1H), 7,24 - 6,86 (m, 4H), 5,28 (dd, J 7,2, 3,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,84 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 3,68 - 3,53 (m, 1H), 2,23 (dt, J 13,9, 3,7 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,26 min, 516,0 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 178

30

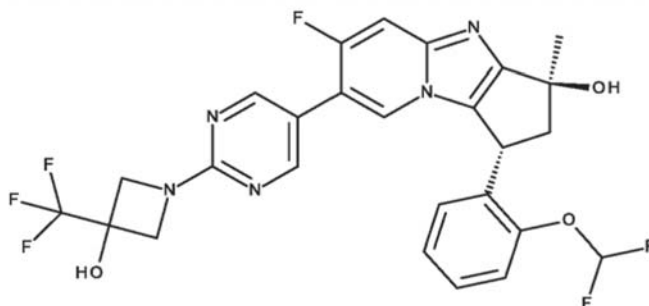
(1S,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopentaf[4,5]imidazof[1,2-a]piridín-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 115* (180 mg, 0,42 mmol) en dioxano (4 ml), el *Intermedio 138* (133,7 mg, 0,46 mmol), carbonato sódico 2 M (626 μ l) y bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (17,05 mg, 0,02 mmol) por el *Método A*. La mezcla racémica se separó por SFC quiral (65 % de CO₂:35 % de metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo claro (21 mg, 10 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,44-8,33 (m, 2H), 7,89 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* 9,0, 4,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* 8,9, 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* 73,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* 9,2, 3,1 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* 7,2, 3,0 Hz, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 4H), 3,59 (dt, *J* 14,2, 8,1 Hz, 1H), 2,25 (dt, *J* 14,0, 3,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 516,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

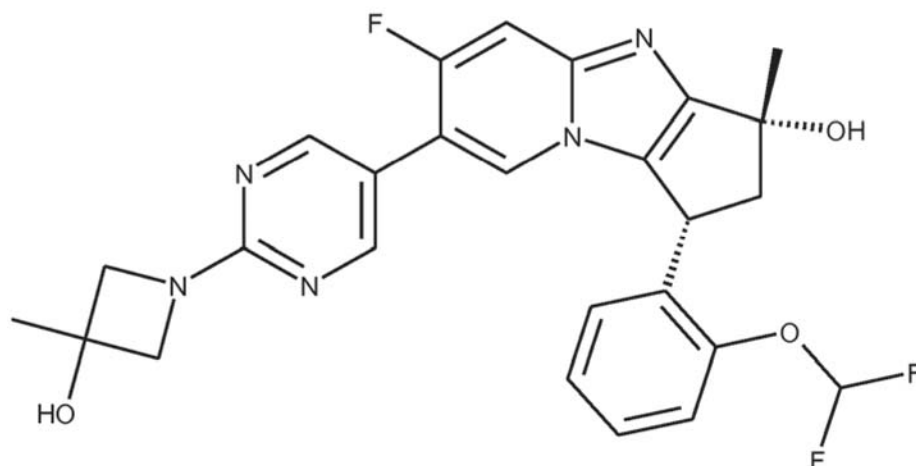
(1R,3S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (200 mg, 0,47 mmol), el *Intermedio 140* (178 mg, 0,52 mmol), carbonato sódico 2 M (0,70 ml), dioxano (4 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio diclorometano (38 mg, 0,05 mmol) por el *Método A*. Seguido de HPLC preparativa quiral (85 % de CO₂:15 % de metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido (28,0 mg, 21 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* 73,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,11 (t, *J* 6,6 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* 9,3 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* 18,2, 10,1 Hz, 2H), 3,32 (dd, *J* 13,7, 7,9 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,50 (dd, *J* 13,7, 5,5 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,40 min, 566,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 180

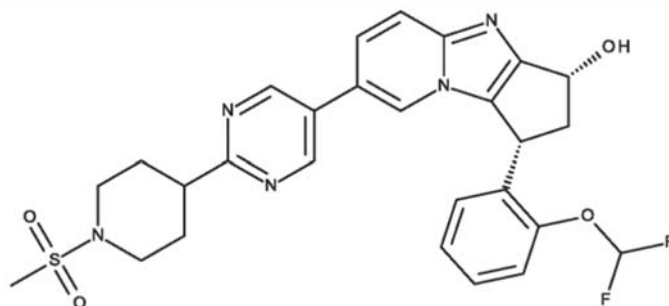
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (200 mg, 0,47 mmol), el *Intermedio 138* (158 mg, 0,53 mmol),
 carbonato sódico 2 M (0,70 ml), dioxano (4 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio
 diclorometano (38 mg, 0,05 mmol) por el *Método A*. Seguido de HPLC preparativa quiral (85 % de CO₂:15 % de
 metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido
 (20,0 mg, 13 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 2H), 7,47 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,21 -
 7,16 (m, 2H), 7,13 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J 74,5, 72,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, J 8,4, 4,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H),
 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,09 (d, J 23,8 Hz, 2H), 2,64 (dd, J 13,8, 4,0 Hz, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,61 (s,
 10 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,27 min, 512,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

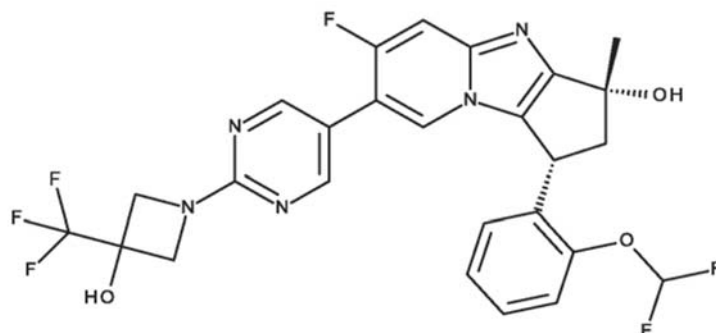
15 (1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-7-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-
ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 A una solución del *Ejemplo 134* (87 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) se añadió *N,N*-dietiletanamina (105 µl, 0,75 mmol)
 y se agitó durante 5 minutos, se añadió metanosulfonato de metanosulfonilo (142 mg, 0,82 mmol) y se calentó a 60 °C
 durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., con refrigeración adicional en un baño de hielo, se diluyó con
 agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml), DCM (25 ml) y 1:1 de IPA/cloroformo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos
 se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa,
 produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (3 mg, 3 %). RMN ¹H (500 MHz,
 25 DMSO-*d*₆) δ ppm 8,99 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (dd, J 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,20 (m, 3H), 7,17
 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (dd, J 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J 5,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,09 (m, 1H), 4,78 (dd, J 8,5, 3,8 Hz, 1H),
 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 3,00 (ddt, J 11,3, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 5H), 2,15 - 2,03 (m, 3H),
 1,81 (cd, J 12,7, 4,2 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,30 min, 556,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 182

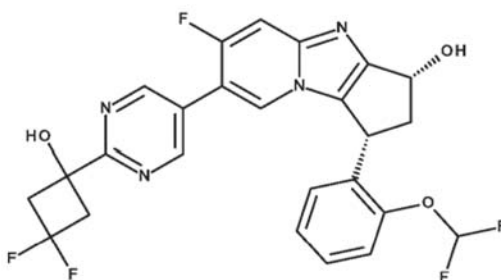
(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-{2-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidin-5-il}-3-metil-2,3-
dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 20* (200 mg, 0,47 mmol), el *Intermedio 140* (178 mg, 0,52 mmol),
 carbonato sódico 2 M (0,70 ml), dioxano (4 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio
 diclorometano (38 mg, 0,05 mmol) por el *Método A*. Seguido de HPLC preparativa quiral (85 % de CO₂:15 % de
 metanol en una columna Chiralpak IC), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo pálido
 (28,0 mg, 21 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 2H), 7,47 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m,
 3H), 7,13 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J 74,5, 72,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,87 (dd, J 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J 10,2 Hz,
 1H), 4,38 (d, J 10,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 1H), 4,04 (d, J 10,4 Hz, 1H), 3,29 (dd, J 13,8, 8,5 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H),
 10 2,65 (dd, J 13,8, 4,1 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H). CLEM (EN⁺) TR 1,41 min, 566,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

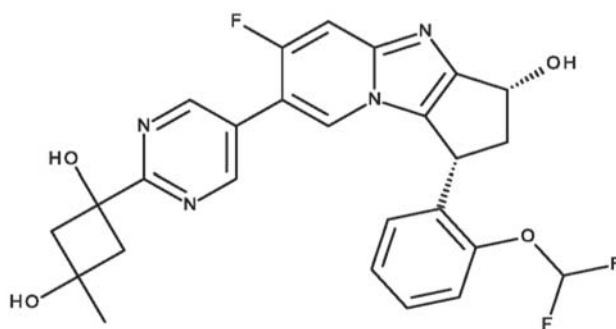
15 (1R,3R)-7-[2-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* (120 mg, 0,25 mmol), el *Intermedio 143* (104 mg, 0,27 mmol),
 carbonato sódico 2 M (0,37 ml, 0,741 mmol), dioxano (6 ml), Pd(dppf)Cl₂ complejo con diclorometano (20,0 mg,
 0,025 mmol) y posteriormente una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,741 ml, 0,741 mmol) por el
Método K, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 6 %). RMN ¹H (500 MHz,
 CDCl₃) δ 8,81 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J 11,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (dd, J 7,9,
 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,67 (dd, J 74,8, 72,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, J 6,9, 3,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,89 (dd, J
 25 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 1H), 3,40 (td, J 14,4, 11,3 Hz, 2H), 3,13 - 2,92 (m, 3H), 2,43 (dt, J 14,2, 3,4 Hz, 1H).
 CLEM (EN⁺) TR 1,41 min, 519,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

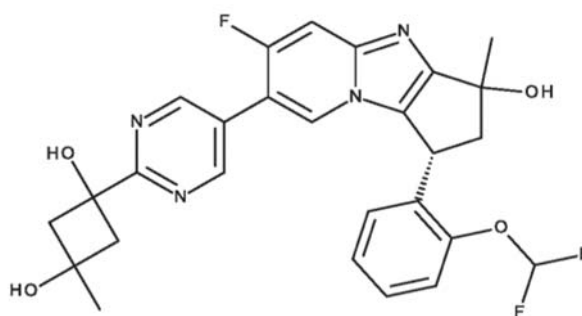
30 1-(5-((1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-metilciclobutano-1,3-diol



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* (263 mg, 0,64 mmol), 1,4-dioxano (8 ml), el *Intermedio 165* (368 mg, 0,7 mmol), K_2CO_3 2 M en agua (950 μ l) y $PdCl_2.dppf$ (53 mg, 0,06 mmol), seguido de TBAF 1 M en THF (5,09 ml) por el *Método K* (7,1 mg, 2,1 %). CLEM (EN⁺) TR 1,21 min, 513,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

10 1-(5-((1R)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)-3-metilciclobutano-1,3-diol

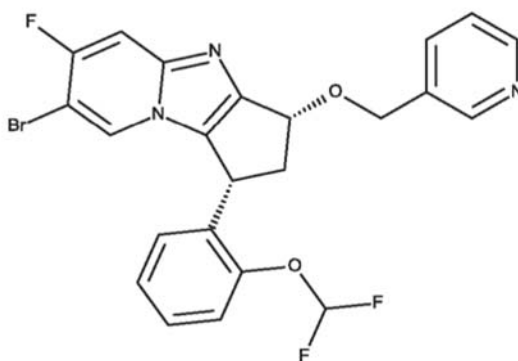


15 El *Intermedio 144* (0,48 g, 0,76 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de $N_2(g)$ y se trató con TBAF 1 M en THF (1,51 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h y se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y se pasó sobre un separador de fases hidrófobo Biotage de 50 ml. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (C18, MeCN al 0-25 % en H_2O con ácido fórmico al 0,1 %), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido cristalino de color amarillo (0,315 g, 80 %). CLEM (EN⁺) TR 1,30 min, 527,0 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 186, MÉTODO Q

25 (1R,3R)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

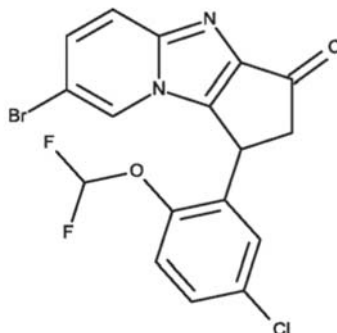


30 Se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (77,44 mg, 1,936 mmol) a una solución del *Ejemplo 16* (A, 400 mg, 0,9681 mmol) en THF (10 ml) a $-78^\circ C$. Se añadió bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (302,9 mg, 1,162 mmol) y la reacción se dejó calentar a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se

repartió con DCM (20 ml), los materiales orgánicos se extrajeron y se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en hexano), produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (171 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (m, 2H), 8,39 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J 10,0 Hz, 1H), 7,69 (dt, J 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,80 (dd, J 7,7 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,79 (m, 3H), 4,79 (dd, J 8,7 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,55 min, 504,0/506,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

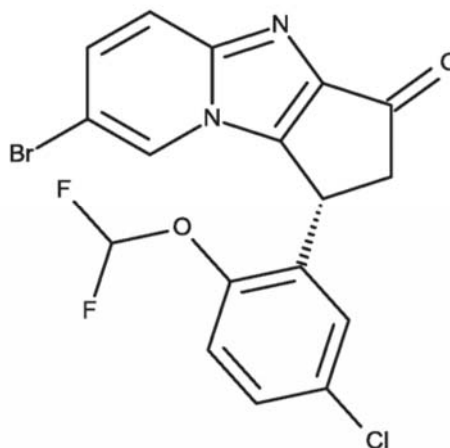
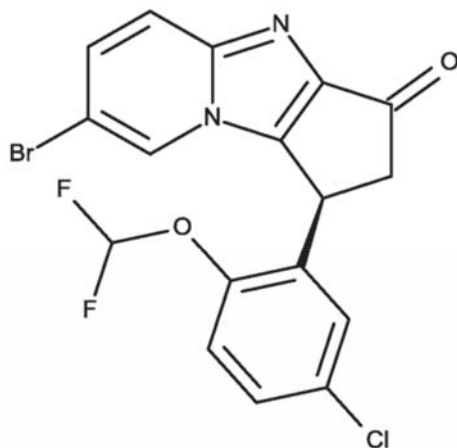
10 7-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 148* (31,1 g, 62,2 mmol), dioxano (200 ml) y agua (200 ml) por el *Método M* (28,3 g, 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J 73,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,11 (dd, J 7,0, 1,9 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,81 (dd, J 18,2, 2,1 Hz, 1H). CLEM (EN⁺) TR 1,49 min, 427,0/429,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 188 y 189

20 (1S)-7-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y (1R)-7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona



25 Los *compuestos del título* se aislaron mediante purificación del *Ejemplo 187* en condiciones de CL en un Lux-Cell-4 (76 x 265 mm x mm, flujo 200 ml/min, 30 °C, 100 % de MeOH, inyección de 27 ml de solución a una concentración de 10 g/l).

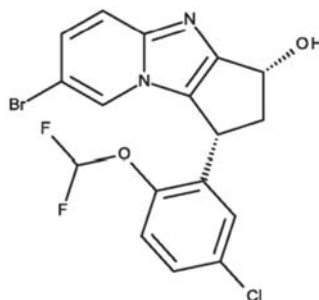
30 El primer enantiómero en eluirse (TR 10 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el (*enantiómero 1*) (*Ejemplo 188*). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,38 (d, J 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J 9,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J 9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J 73,5 Hz), 5,10 (dd, J 7,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J 4,2 Hz, 0H), 3,57 (dd, J 18,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J 18,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 1,04 (d, J 6,1 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) TR 1,49 min, 427,0/429,0 (M+H)⁺.

35 El segundo enantiómero en eluirse (TR 14 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el (*enantiómero 2*) (*Ejemplo 189*). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,38 (d, J 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J 9,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J 9,8 Hz,

1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* 73,5 Hz), 5,10 (dd, *J* 7,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* 4,2 Hz, 0H), 3,57 (dd, *J* 18,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* 18,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 1,04 (d, *J* 6,1 Hz, 2H); CLEM (EN⁺) TR 1,49 min, 427,0/429,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 190

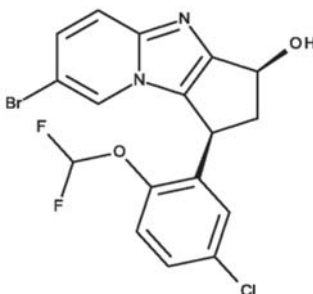
(1R,3R)-7-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 189* (200 mg, 0,47 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,51 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (118 mg, 59 %). CLEM (EN⁺) TR 1,46 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 191

(1S,3S)-7-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



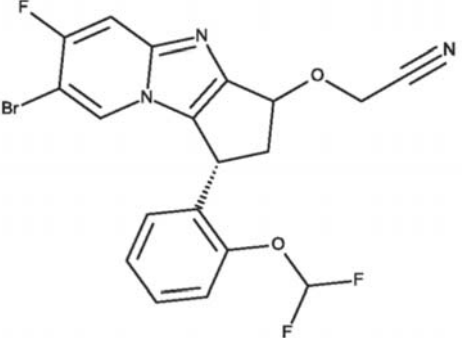
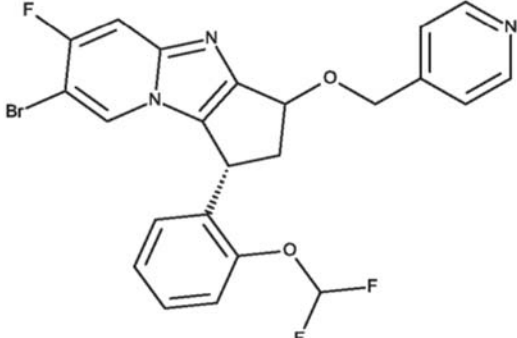
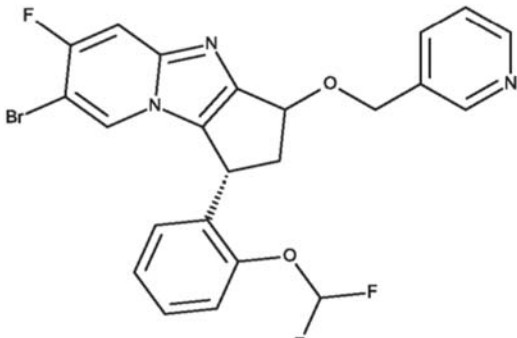
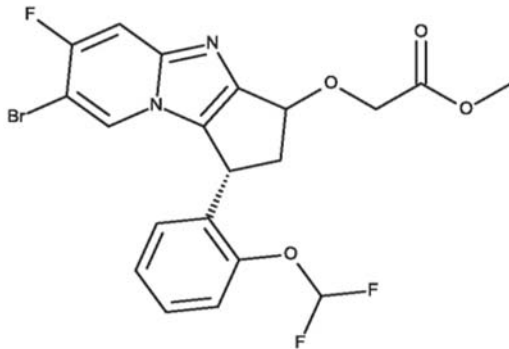
20 El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 188* (250 mg, 0,58 mmol), tri-sec-butilborohidruro de litio 1 M en THF (0,51 ml) y THF (10 ml) por el *Método B* (142 mg, 56,54 %). CLEM (EN⁺) TR 1,46 min, 429,0/431,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 192 a 196

25 Los siguientes Ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el *Método Q* a partir del material de partida dado y usando el bromuro de alquilo comercial adecuado.

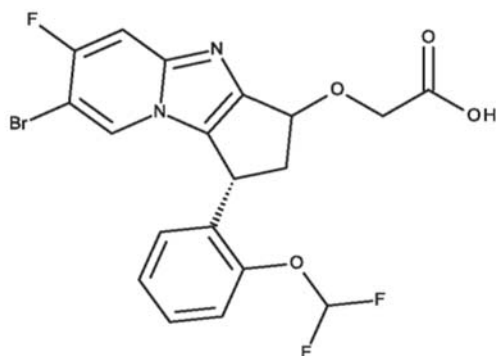
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
192	<i>Ej. 19</i>	(1R)-3-(Benciloxi)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina	CLEM (EN ⁺) TR 1,74 min, 503,0/505,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
193	Ej. 19	<p data-bbox="443 376 1141 427">((1<i>R</i>)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1<i>H</i>-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-il)oxi)acetonitrilo</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,56 min, 413,0/415,0 (M+H) ⁺ .
194	Ej. 19	<p data-bbox="443 795 1225 846">(1<i>R</i>)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,57 min, 504,0/506,0 (M+H) ⁺ .
195	Ej. 19	<p data-bbox="443 1214 1225 1265">(1<i>R</i>)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridina</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,57 min, 504,0/506,0 (M+H) ⁺ .
196	Ej. 19	<p data-bbox="443 1632 1177 1684">((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-7-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1<i>H</i>-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]piridin-3-il)oxi)acetato de metilo</p> 	CLEM (EN ⁺) TR 1,56 min, 485,0/487,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 197

5 Ácido (((1R,3R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acético

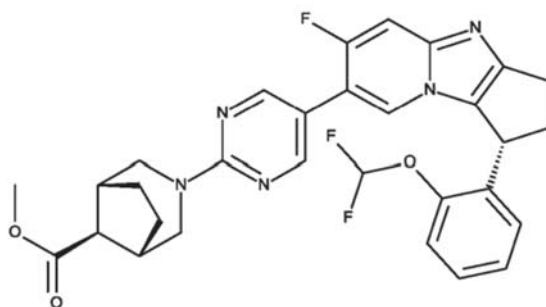


10 A una solución del *Ejemplo 196* (30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidróxido sódico ac. 2 M (120 μ l, 0,24 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (5 ml), se acidificó mediante la adición de una solución ac. 2 M de ácido clorhídrico y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, produciendo el *compuesto del título* en forma de un polvo blanquecino (26 mg, 90 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,86 (d, J 6,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J 8,5, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 6,70 (dd, J 74,5, 73,0 Hz, 1H), 5,37 (dd, J 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,85 (dd, J 8,5, 3,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J 17,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J 17,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,53 (dt, J 14,5, 2,5 Hz, 1H). CLEM (EN^+) TR 1,27 min, 471,0/473,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplos 198 a 200

20 Los siguientes Ejemplos se prepararon a partir del material de partida dado usando el éster de boronato o ácido borónico comercial o sintetizado adecuado, por el Método A.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
198	Ej. 17	(8-Anti)-3-(5-(((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo	CLEM (EN^+) TR 1,75 min 564,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

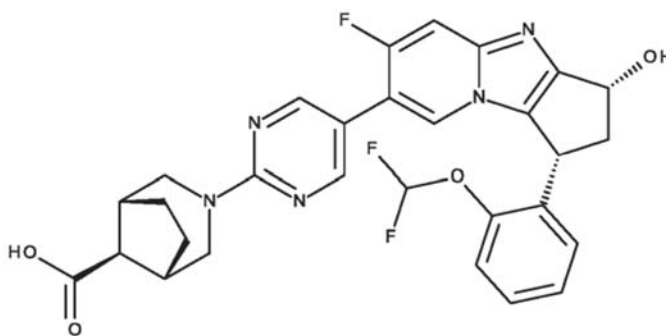


(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
199	Int 121	(1R,3R)-1-[2-(Difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,37 min 507,0 (M+H) ⁺ .
200	Ej. 16	(1R,3R)-7-(2-Ciclobutilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,50 min 467,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 201

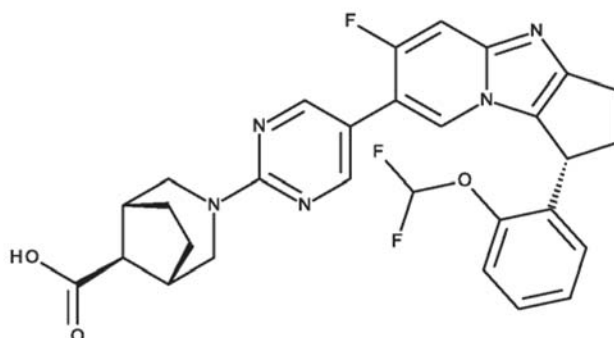
5 Ácido (8-anti)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



10 Los *compuestos del título* se prepararon a partir del *Ejemplo 169* (102 mg, 0,18 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido potásico 1 M en agua (0,26 ml) por el *Método I* (82 mg, 78 %). CLEM (EN⁺) TR 1,13 min 566,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

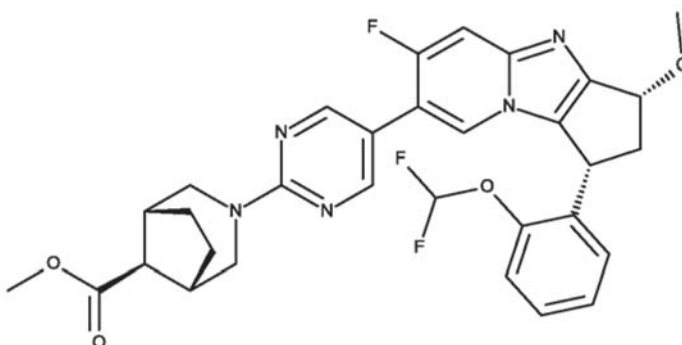
15 (8-Anti)-3-(5-((1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato potásico



5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 198* (42 mg, 0,08 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), hidróxido potásico 1 M (0,08 ml) por el *Método I* (38 mg, 78 %). CLEM (EN⁺) TR 1,25min 550,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

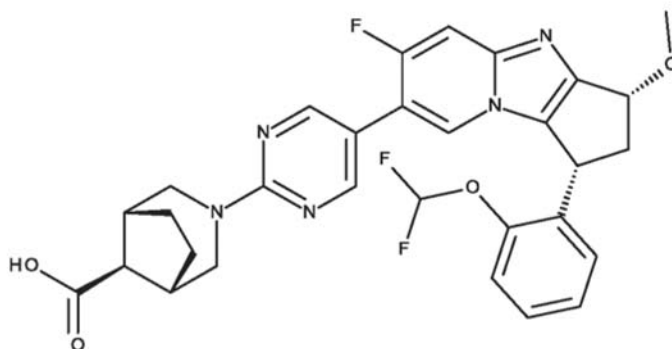
10 (8-Anti)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo



15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* (341 mg, 0,78 mmol), 1,4-dioxano (3 ml), ácido 2{2-[(1R,5S,8R)-8-(metoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirimidin-5-il}borónico (341 mg, 1,17 mmol), carbonato sódico 2 M en agua (1,17 ml), bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro; diclorometano; dicloropaladio (128 mg, 0,16 mmol) por el *Método A* (70 mg, 17 %). CLEM (EN⁺) TR 1,71min 580,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

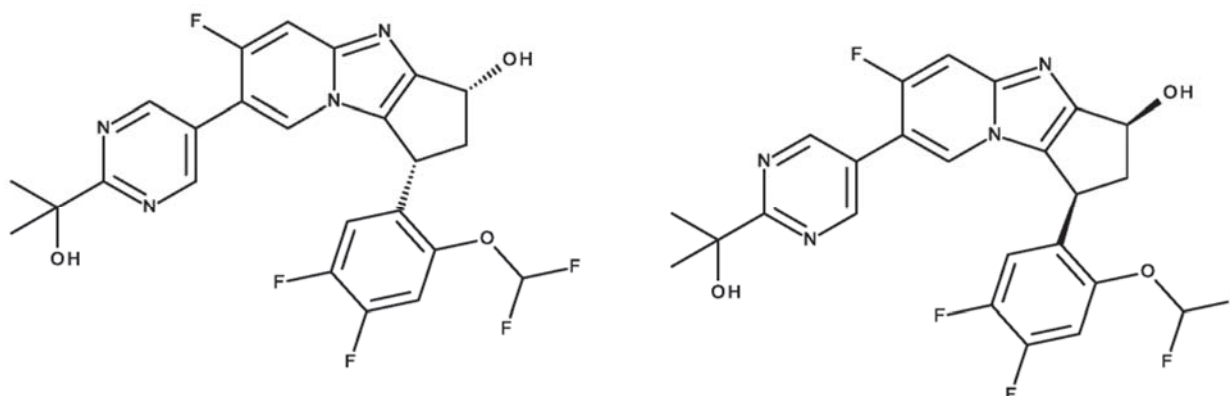
20 ácido potasio (8-anti)-3-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 203* (85 mg, 0,14 mmol), THF (1 ml), hidróxido potásico 1 M en agua (0,18 ml) por el *Método I* (66 mg, 74 %). CLEM (EN⁺) TR 1,25 min, 580,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 205 y 206

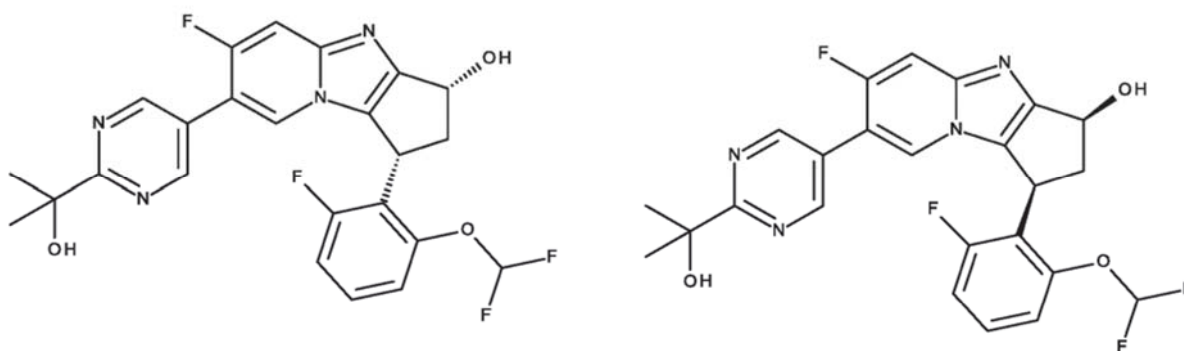
(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1S,3S)-1-[2-(difluorometoxi)-4,5-difluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *Ejemplo 199* (123 mg, 0,24 mmol) se purificó adicionalmente por SFC quiral (25 % de metanol: 75 % de CO₂ con una Chiralpak IC de 25 cm) para proporcionar el *Ejemplo 205* en forma de un sólido de color blanquecino (42 mg, 27 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J 1,4 Hz, 2H), 8,29 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J 11,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J 11,2, 6,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J 73,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J 11,3, 9,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J 5,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,71 (dd, J 8,5, 3,1 Hz, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 2,05 (dt, J 13,7, 3,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H). Método SFC (25 % de metanol: 75 % de CO₂ con una Chiralpak IC de 25 cm); CLEM (EN⁺) TR 4,33 min, 507,0 (M+H)⁺. La SFC quiral también produjo el *Ejemplo 206* en forma de un sólido de color pardo claro (34 mg, 22 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,29 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J 11,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,26 (t, J 73,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J 11,3, 9,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,08 (dd, J 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, J 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,05 (dt, J 13,7, 3,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H). Método SFC (25 % de metanol: 75 % de CO₂ con una Chiralpak IC de 25 cm). CLEM (EN⁺) TR 8,28 min, 507,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 207 y 208

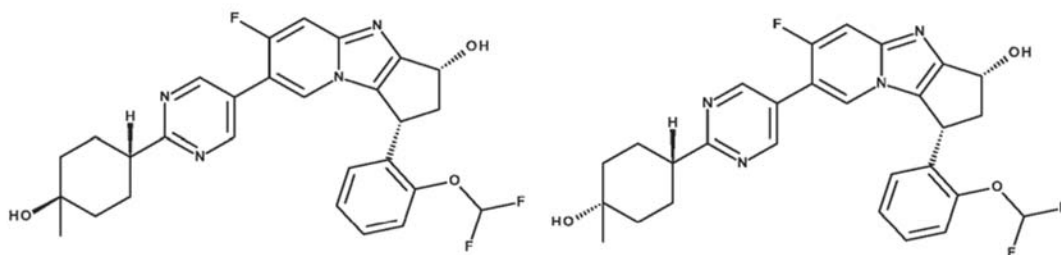
(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1S,3S)-1-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



El *Ejemplo 161* (119 mg, 0,24 mmol) se purificó adicionalmente por SFC quiral (85 % de CO₂:15 % de metanol + 0,1 % de DEA en una columna Chiralpak IC), produciendo el *Ejemplo 207* en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, 21 %) y el *Ejemplo 208* en forma de un sólido de color blanquecino (30 mg, 18 %). Método de SFC (85 % de CO₂:15 % de metanol + 0,1 % de DEA en una columna Chiralpak IC); CLEM (EN⁺) TR 21,00 min, 489,0 (M+H)⁺ y CLEM (EN⁺) TR 27,09 min, 489,0 (M+H)⁺, respectivamente.

Ejemplos 209 y 210

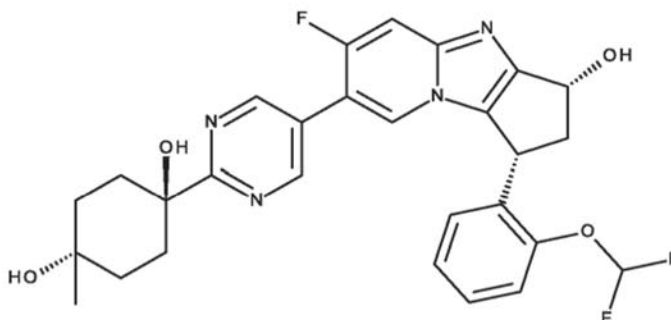
Isómero A: (1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol. Isómero B: (1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



5 A una solución agitada del *Intermedio 157* (43 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno/THF (0,21 ml, 0,30 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno/THF (0,21 ml, 0,30 mmol) a la mezcla a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (0,5 ml) y se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo en EtOAc (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *Ejemplo 209* en forma de un sólido de color blanquecino (9 mg, 20 %) y el *Ejemplo 210* en forma de un sólido de color blanquecino (41 mg, 30 %). CLEM (EN⁺) TR 1,28 min, 525,0 (M+H)⁺ y CLEM (EN⁺) TR 1,37 min, 525,0 (M+H)⁺, respectivamente.

15 Ejemplo 211

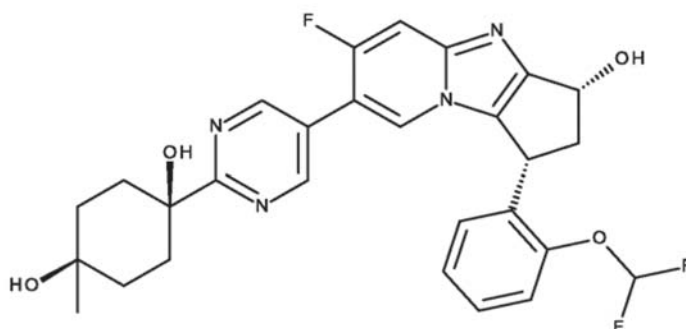
Isómero B: trans-1-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-4-metilciclohexano-1,4-diol



20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 16* 120 mg, 0,25 mmol), el *Intermedio 175* (132 mg, 0,30 mmol), una solución 2 M de carbonato sódico en agua (0,37 ml, 0,74 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) por el *Método A*. CLEM (EN⁺) TR 1,29 min, 541,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 212

Isómero A: cis-1-(5-((1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-4-metilciclohexano-1,4-diol



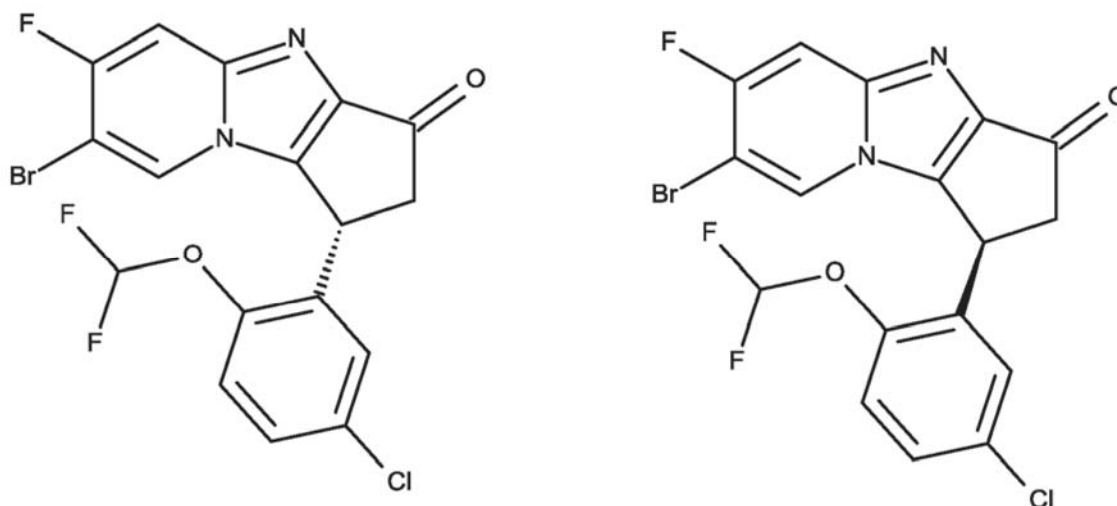
El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 16* (120 mg, 0,25 mmol), el *Intermedio 174* (132 mg, 0,30 mmol), una solución 2 M de carbonato sódico en agua (0,37 ml, 0,74 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)]-paladio diclorometano (20 mg, 0,025 mmol) por el *Método A* (41 mg, 30 %). CLEM (EN⁺) TR 1,24 min, 541,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplos 213 y 214

(1R)-7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona y
(1S)-7-bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-1,2-dihidro-3H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ona

10



Los compuestos del título se aislaron mediante purificación del *Intermedio 135* en condiciones de SFC en una Chiralpak AD (50 x 216 mm x mm, flujo 360 ml/min, 40 °C, CO₂/2-PrOH 75/25, inyección de 15 ml de solución a una concentración de 11,22 g/l).

15

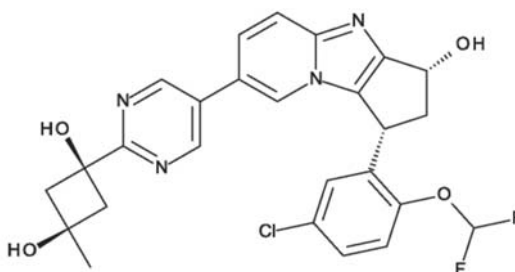
El primer enantiómero en eluirse (TR 2,43 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el (*enantiómero 1*) (16,26 g, 48,3 %, *Ejemplo 213*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J 9,8, 0,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J 73,7 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 5,08 (dd, J 7,1, 2,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J 18,2, 7,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, J 18,2, 2,2 Hz, 1H).

20

El segundo enantiómero en eluirse (TR 4,23 min) se recogió y las fracciones se evaporaron para producir el (*enantiómero 2*) (15,61 g, 46,4 %, *Ejemplo 214*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, 1H, J 6,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J 9,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J 8,8, 2,6 Hz), 7,28 (d, 1H, J 8,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J 73,5 Hz), 7,08-7,13 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H, J 7,0, 2,1 Hz), 3,57 (dd, 1H, J 18,2, 7,2 Hz), 2,78 (dd, 1H, J 18,1, 2,2 Hz).

Ejemplo 215

Cis-1-(5-((1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-metilciclobutano-1,3-diol



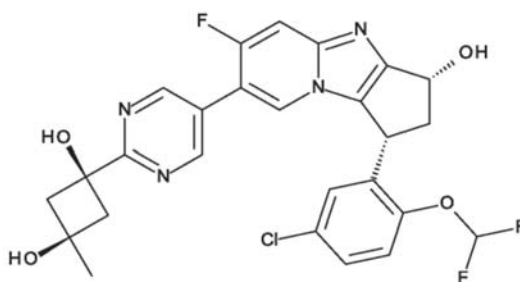
30

El compuesto del título se preparó a partir del *Ejemplo 190* y el *Intermedio 165* por el *Método K*. CLEM (EN⁺) TR 1,19 min, 529,1 (M+H)⁺

Ejemplo 216

Cis-1-(5-((1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirimidin-2-il)-3-metilciclobutano-1,3-diol

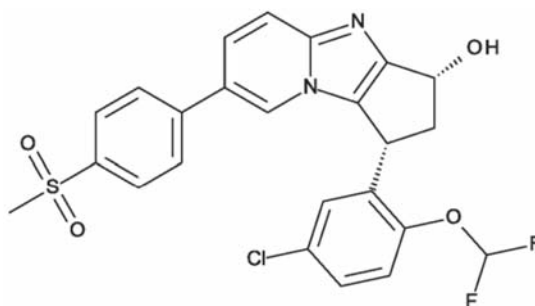
35



5 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 167 y el Intermedio 165 por el Método K. CLEM (EN⁺) TR 1,23 min, 547,2 (M+H)⁺

Ejemplo 217, MÉTODO R

10 (1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

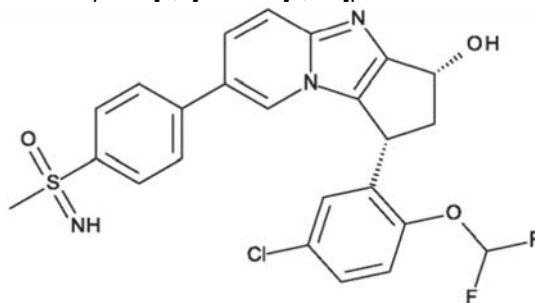


15 En un recipiente de microondas (20 ml), el *Ejemplo 190* (150 mg, 0,349 mmol), carbonato sódico (151 mg, 1,40 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (143 mg, 0,698 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-
20 paladio (II) diclorometano (57 mg, 70 μmol) se mezclaron con DME (12 ml) y agua (3 ml). Después de calentar durante 10 min a 100 °C y de enfriar a t.a., se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOH al 0-90 % en DCM) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (M2b), produciendo el *compuesto del título* (93 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (dd, J 1,6 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (dd, J 9,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J 74 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,97 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J 5,3 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,80 (dd, J 8,6 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,24 (3H), 2,11 (dt, J 13,9 Hz, 2,9 Hz, 1H). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,40 min, 505,1 (M+H)⁺.

25 Ejemplos 218 a 227

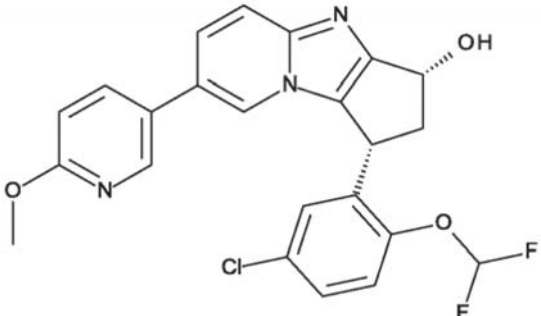
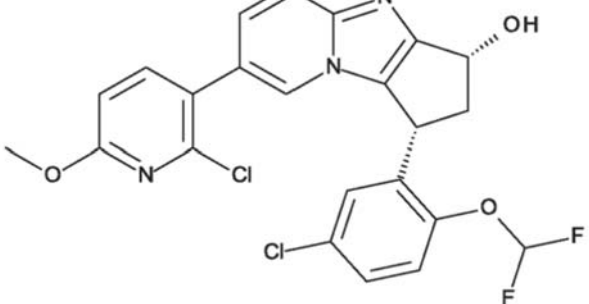
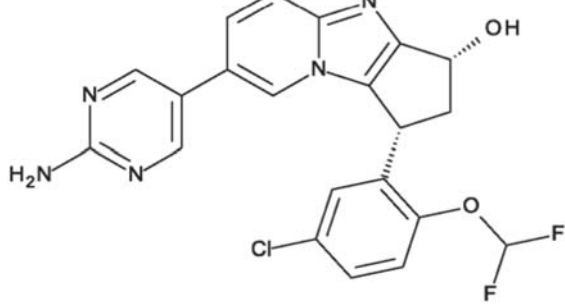
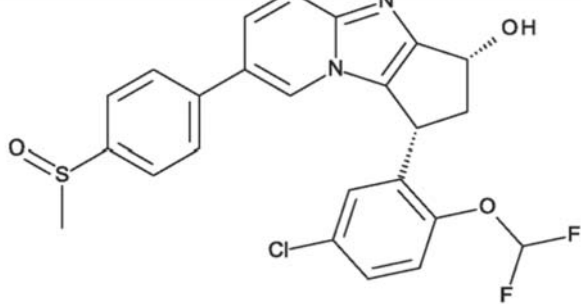
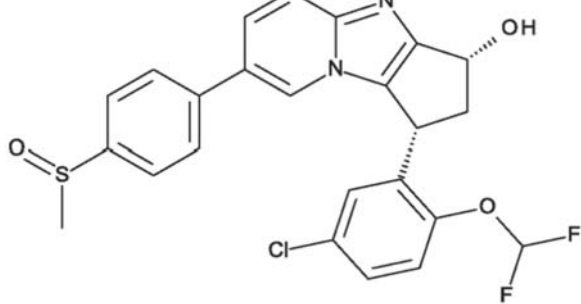
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron siguiendo el Método R a partir del material de partida dado y usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
218	Ej. 190	(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,25 min 548,2 [M-H+ácido fórmico].

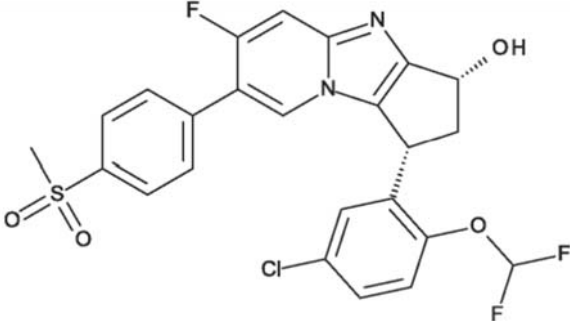
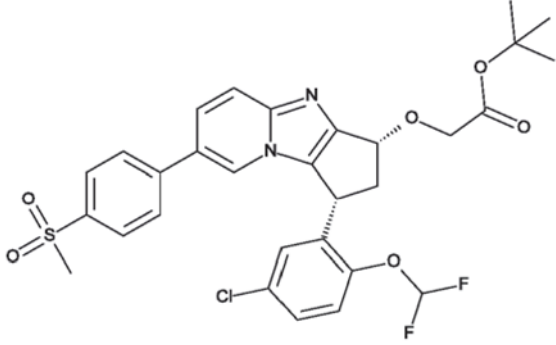
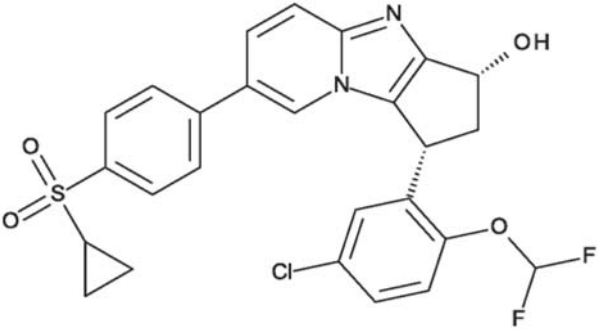
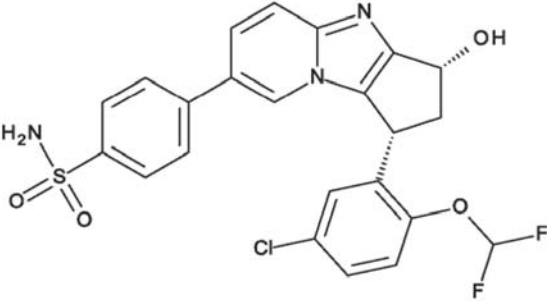


30

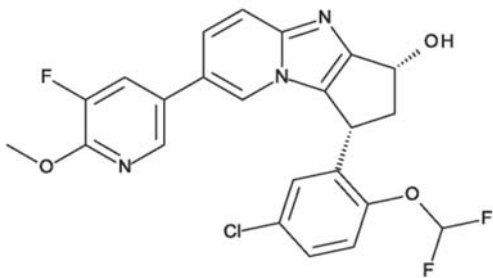
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
219	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,49 min 458,1 (M+H) ⁺ .
220	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,58 min 492,1 (M+H) ⁺ .
221	Ej. 190	<p>(1R,3R)-7-(2-Aminopirimidin-5-il)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,19 min 444,1 (M+H) ⁺ .
222	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[4-(metilsulfinil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,30 min 489,1 (M+H) ⁺ .
223	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,48 min 523,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

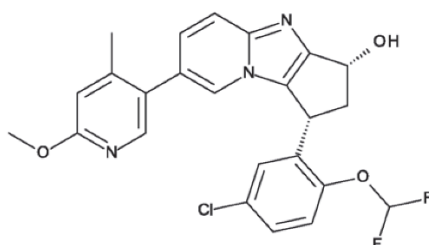
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
			
224	Int 176	<p>2-(((1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,79 min 619,2 (M+H) ⁺ .
225	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,49 min 531,1 (M+H) ⁺ .
226	Ej. 190	<p>4-(((1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)benzenosulfonamida</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,31 min 506,1 (M+H) ⁺ .
227	Ej. 190	<p>(1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p>	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,56 min 476,1 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
			

Ejemplo 228, MÉTODO S

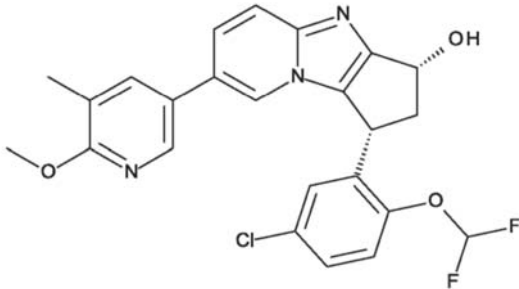
5 (1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



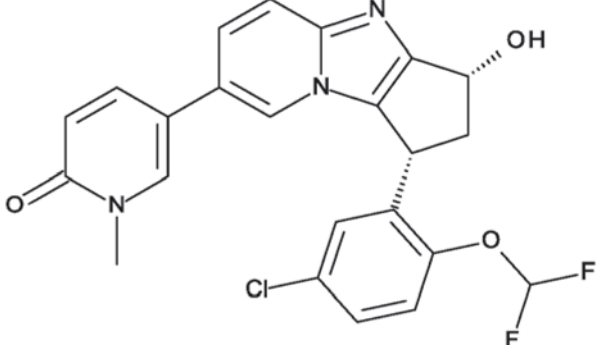
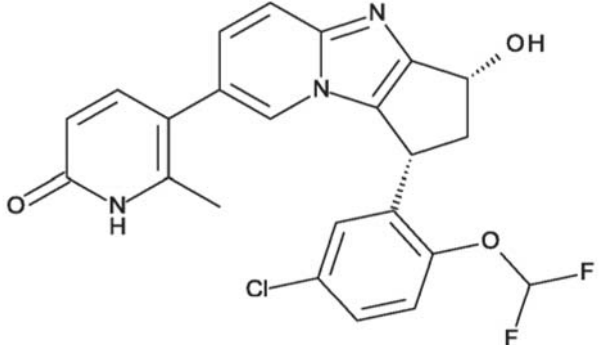
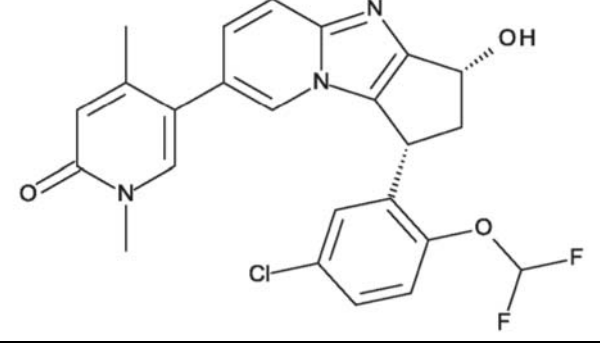
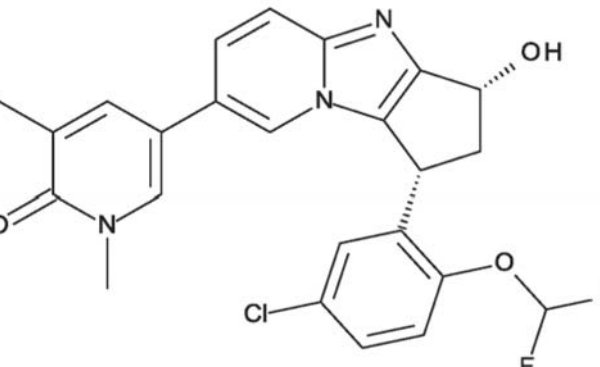
10 En un recipiente de microondas (20 ml), el *Ejemplo 190* (50 mg, 116 µmol) se disolvió en 1,4-dioxano y la solución se purgó con argón. Después, se añadieron carbonato sódico (25 mg, 233 µmol), 2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (36 mg, 140 µmol) y agua (1 ml). Esta mezcla se purgó de nuevo con argón antes de añadir complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (11 mg, 12 µmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (1 mg, 3,5 µmol). Después de calentar durante 15 minutos a 100 °C en un horno microondas y después de enfriar a t.a., se añadió la misma cantidad de carbonato sódico, ácido borónico, catalizador y borato para completar la reacción por calentamiento a 100 °C durante 15 min en un horno microondas. Después de enfriar a t.a., se añadieron salmuera y EtOAc y después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (M2d), produciendo el *compuesto del título* (20 mg, 36 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,51 min, 472,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 229 a 233

Los siguientes Ejemplos se sintetizaron por el *Método S* a partir del material de partida dado y usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

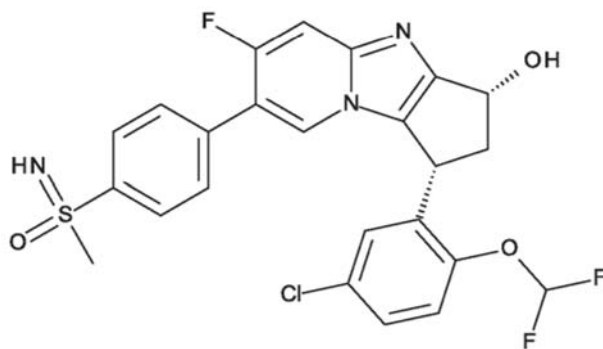
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
229	<i>Ej. 190</i>	<p>(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	<p>CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,58 min 472,11 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
230	Ej. 190	<p>5-((1R,3R)-1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1- metilpiridin-2(1H)-ona</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,22 min; 458,2 (M+H) ⁺ .
231	Ej. 190	<p>5-((1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,22 min; 458,2 (M+H) ⁺ .
232	Ej. 190	<p>5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,24 min; 472,1 (M+H) ⁺ .
233	Ej. 190	<p>5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona</p> 	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,30 min; 472,1 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 234

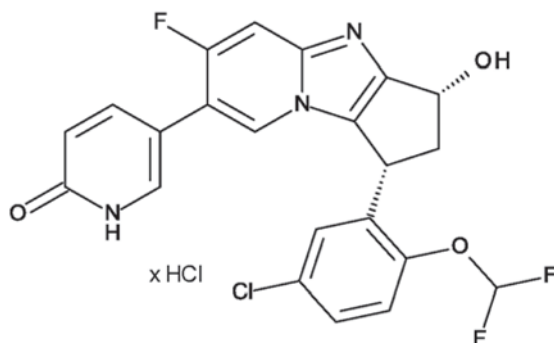
5 (1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[4-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del *Intermedio 167* (665 mg, 1,49 mmol) y el *Intermedio 75*, siguiendo el *Método R* (274 mg, 35 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,32 min, 522,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

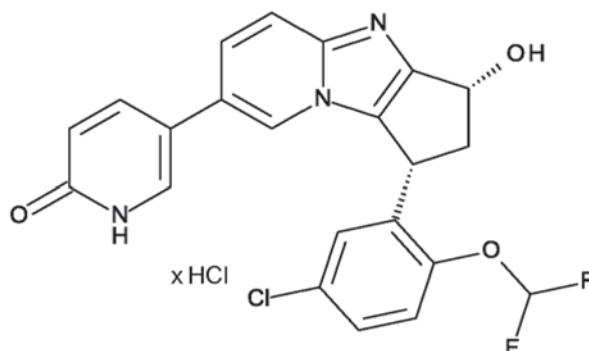
15 Sal clorhidrato de 5-((1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona



20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (252 mg, 1,14 mmol) y el *Intermedio 167* (255 mg, 0,57 mmol), siguiendo el *Método R*, pero sin la etapa de purificación con gel de sílice y en la etapa de purificación de HPLC se usó HCl en lugar de TFA para obtener la sal clorhidrato del compuesto del título. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,20 min, 462,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

25 Sal clorhidrato de 5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona



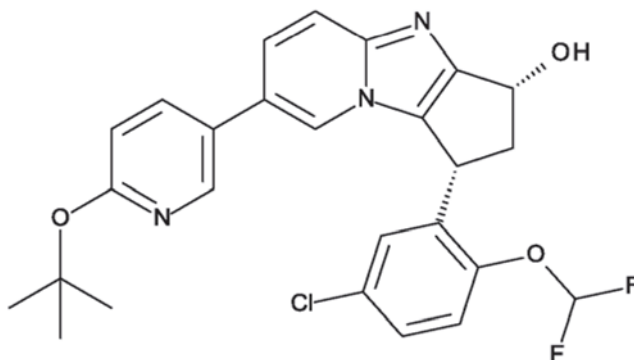
30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un método análogo al descrito para la síntesis del *Ejemplo 235* a partir del *Ejemplo 190*.

CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,16 min, 444,1 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 237**

(1R,3R)-7-(6-(*tert*-butoxi)piridin-3-il)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



10

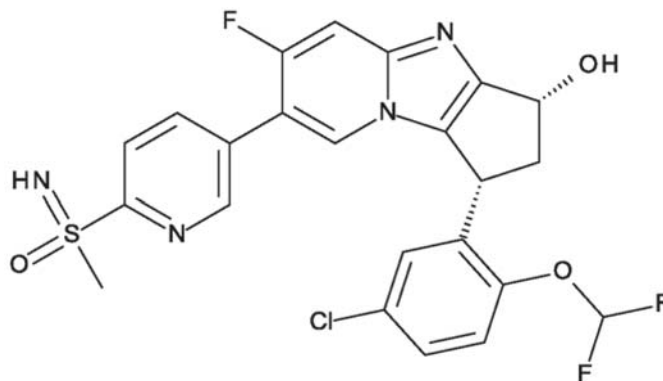
El *compuesto del título* se preparó a partir de 2-(*tert*-butoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (194 mg, 0,698 mmol) y el *Ejemplo 190* (150 mg, 0,349 mmol), siguiendo el *Método R*, pero sin la etapa de purificación de gel de sílice y en la etapa de purificación de HPLC no se usó nada de TFA para obtener la sal clorhidrato del compuesto del título. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,72 min, 500,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 238

(1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7-(6-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

20



En una atmósfera de argón, se mezclaron 5-bromo-2-(*S*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoro-acetil)sulfonilimidoil)-piridina (200 mg, 0,604 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (184 mg, 0,725 mmol) y acetato potásico con dioxano seco. Después, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (13 mg, 18 μmol) y la mezcla se agitó durante 100 minutos a 100 °C. Para completar la reacción, se añadió la misma cantidad de catalizador y carbonato potásico como se ha descrito anteriormente y la agitación se continuó a 100 °C durante 60 min más.

30

Después de enfriar, se añadieron el *Intermedio 167* (200 mg, 0,446 mmol), carbonato sódico (95 mg, 0,894 mmol), agua (2,5 ml), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 13 μM) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfinio (13 mg, 45 μM). Después de agitar durante 30 minutos a 90 °C, el calentamiento se detuvo y se añadieron salmuera y EtOAc. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Después de la purificación por cromatografía (SiO₂, MeOH al 0-10 % en DCM), seguido de una segunda purificación por HPLC de fase inversa (M2c), produjo el *compuesto del título* después de liofilización (72 mg, 31 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,28 min, 523,1 (M+H)⁺.

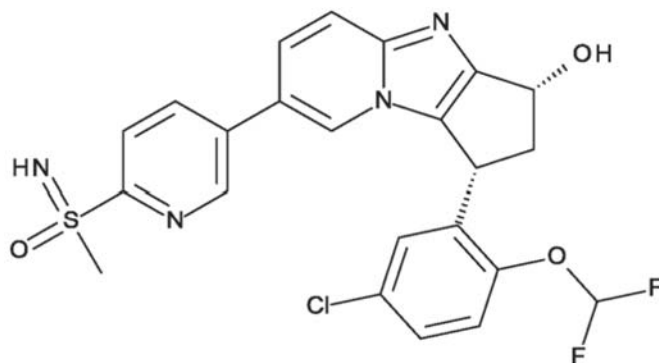
35

Ejemplo 239

40

(1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(6-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-

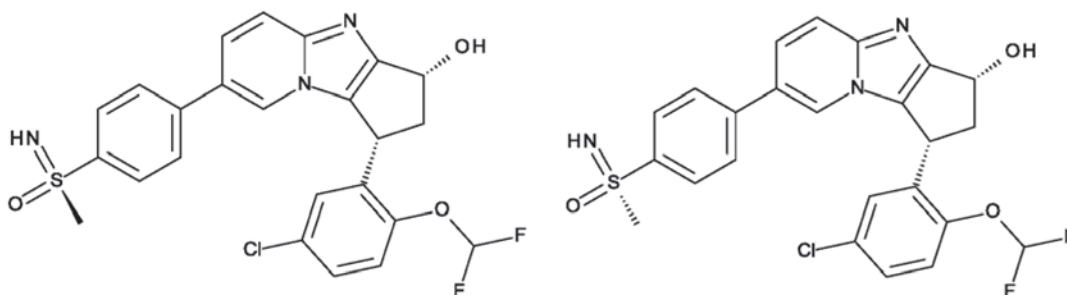
ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



- 5 El *compuesto del título* se preparó de manera análoga al Ejemplo 238, partiendo del *Ejemplo 190* (205 mg, 477 μ mol) (85 mg, 35 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,21 min, 505,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 240 y 241

- 10 (1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(4-((S)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(4-((R)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

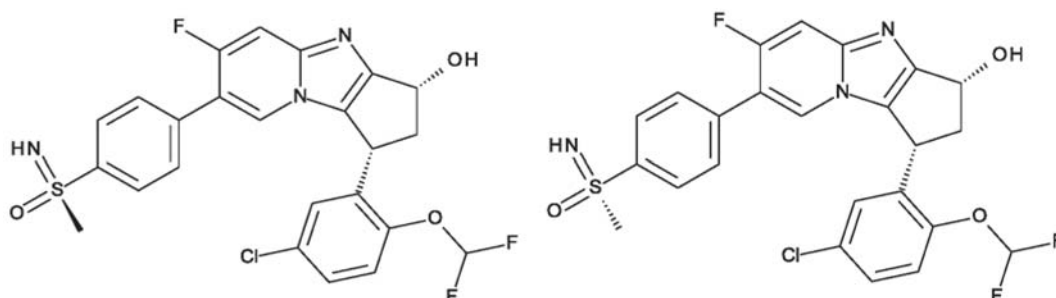


- 15 Los *compuestos del título* se aislaron mediante separación quiral del *Ejemplo 218* (312 mg) en condiciones de HPLC en una Chiralcell OJ-H (30 x 250 mm x mm, 5 μ , flujo 30 ml/min, temperatura ambiente, 5:1:1 de heptano:EtOH:MeOH preacondicionado con dietilamina. El primer enantiómero en eluirse (TR 14,9 min) se recogió, las fracciones se evaporaron y el residuo se liofilizó en MeCN/agua para producir 158 mg del *Ejemplo 240*.
- 20 CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,26 min, 504,1 (M+H)⁺. cromatografía quiral (Chiralcell OJ-H, 4,6 x 250 mm x mm, flujo 1 ml/min, 30 °C, 5:1:1 de heptano:EtOH:MeOH + 0,1 % de dietilamina) TR 9,24 min.

- El segundo enantiómero en eluirse (TR 18,2 min) se recogió, las fracciones se evaporaron y se liofilizaron en MeCN/agua para producir 145 mg del *Ejemplo 241*. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,25 min, 504,1 (M+H)⁺. cromatografía quiral (Chiralcell OJ-H, 4,6 x 250 mm x mm, flujo 1 ml/min, 30 °C, 5:1:1 de Hep:EtOH:MeOH + 0,1 % de dietilamina) TR 11,03 min.

Ejemplos 242 y 243

- 30 (1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7-(4-((S)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-7-(4-((R)-S-metilsulfonimidoil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



Los *compuestos del título* se aislaron mediante separación quiral del *Ejemplo 234* (260 mg) en condiciones de HPLC en una Chiralpak IC (30 x 250 mm x mm, 5 μ , flujo 30 ml/min, temperatura ambiente, 1:1:1 de heptano:EtOH:MeOH + 0,05 % de dietilamina. El primer enantiómero en eluirse (TR 13,3 min) se recogió, las fracciones se evaporaron y el residuo se liofilizó en MeCN/agua para producir 90 mg del *Ejemplo 242*.

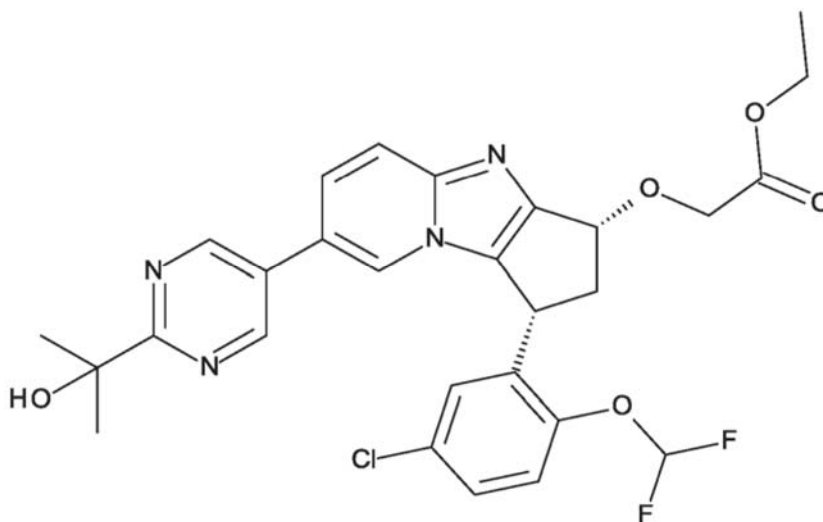
CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,31 min, 522,1 (M+H)⁺. cromatografía quiral (Chiralpak IC (4,6 x 250 mm x mm, flujo 1 ml/min, 30 °C, 1:1 de EtOH:MeOH + 0,1 % de dietilamina) TR 7,27 min.

El segundo enantiómero en eluirse (TR 17,3 min) se recogió, las fracciones se evaporaron y se liofilizaron en MeCN/agua para producir 98 mg del *Ejemplo 243*.

CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,31 min, 522,1 (M+H)⁺. cromatografía quiral (Chiralpak IC (4,6 x 250 mm x mm, flujo 1 ml/min, 30 °C, 1:1 de EtOH:MeOH + 0,1 % de dietilamina) TR 8,09 min.

Ejemplo 244

{{(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}oxi)acetato de etilo



Etapa 1: Síntesis de 2-(((1R,3R)-7-bromo-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acetato de etilo

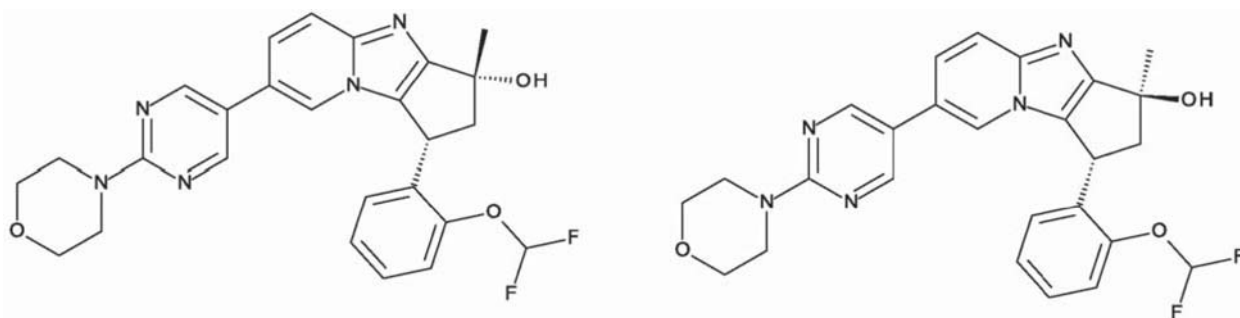
El *Ejemplo 190* (100 mg, 0.233 mmol) se disolvió en THF (7 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (21 mg, 0,51 mmol; 60 % en aceite) con agitación. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (159 mg, 0,93 mmol) disuelto en THF (0,2 ml). El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante 1 h a t.a. Para completar la reacción, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron más cantidad de hidruro sódico (21 mg, 0,51 mmol; 60 % en aceite) y bromoacetato de etilo (159 mg, 0,93 mmol). Este procedimiento se repitió dos veces más hasta que había desaparecido casi todo el material de partida. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con MeCN y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (70 mg, 58 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,84 min, 515,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 2-(((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acetato de etilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del producto obtenido en la etapa 1 (68 mg), siguiendo el *Método R*. (41 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,04 (s, 2H), 8,44 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (t, 74 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,95 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (dd, J 7,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, J 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J 16,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J 16,3 Hz, 1H), 4,10 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,16 (t, J 7,1 Hz, 3H); CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,68 min, 573,2 (M+H)⁺.

Ejemplos 245 y 246

(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1R,3S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



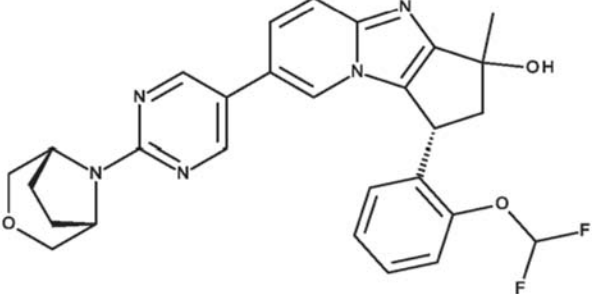
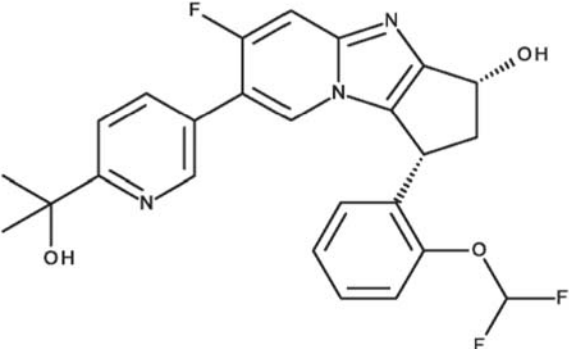
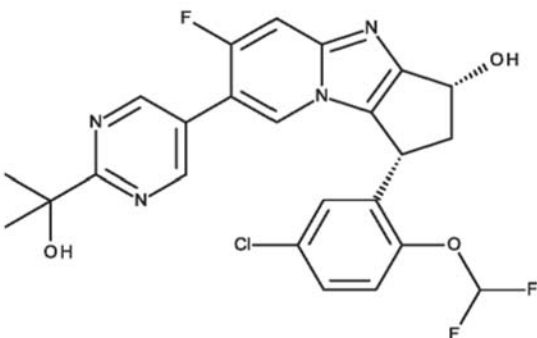
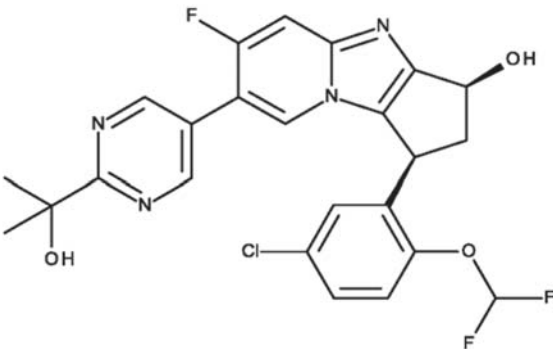
Los compuestos del título se prepararon a partir de la HPLC preparativa del *Ejemplo 154*. Ejemplo 245: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J 9,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J 73,5 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 5,08 (dd, J 7,0, 2,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J 18,2, 7,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, J 18,1, 2,2 Hz, 1H). CLEM (EN $^+$) TR 1,32 min 494,0 (M+H) $^+$. Ejemplo 246: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J 9,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J 73,5 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 5,08 (dd, J 7,0, 2,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J 18,2, 7,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, J 18,1, 2,2 Hz, 1H). CLEM (EN $^+$) TR 1,35 min 494,0 (M+H) $^+$.

Ejemplos 247-254

Los siguientes Ejemplos se prepararon por el *Método A* a partir del material de partida dado usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
247	Ej. 15	(1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN $^+$) TR 1,30 min 467,0 (M+H) $^+$.
248	Ej. 15	4-(5-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]pirimidin-2-il)piperazin-2-ona	CLEM (EN $^+$) TR 1,22 min 507,0 (M+H) $^+$.

(continuación)

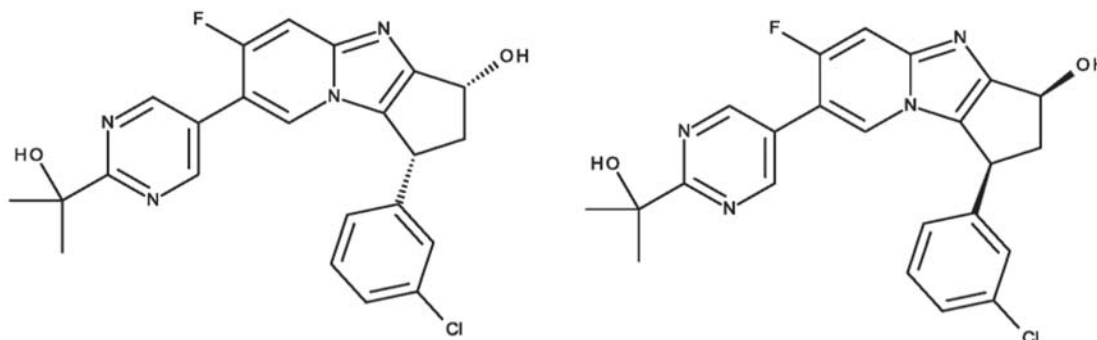
Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
249	Ej. 15	<p>(1R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-{2-[(1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,42 min 520,0 (M+H) ⁺ .
250	Ej. 16	<p>(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,33 min 470,0 (M+H) ⁺ .
251	Int 167	<p>(1R,3R)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,38 min 506,0 (M+H) ⁺ .
252	Int 168	<p>(1S,3S)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol</p> 	TR 1,38 min 506,0 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
253	Ej. 190	(1R,3R)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	TR 1,32 min 487,0 (M+H) ⁺ .
254	Ej. 191	(1S,3S)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	TR 1,32 min 487,0 (M+H) ⁺ .

Ejemplos 255 y 256

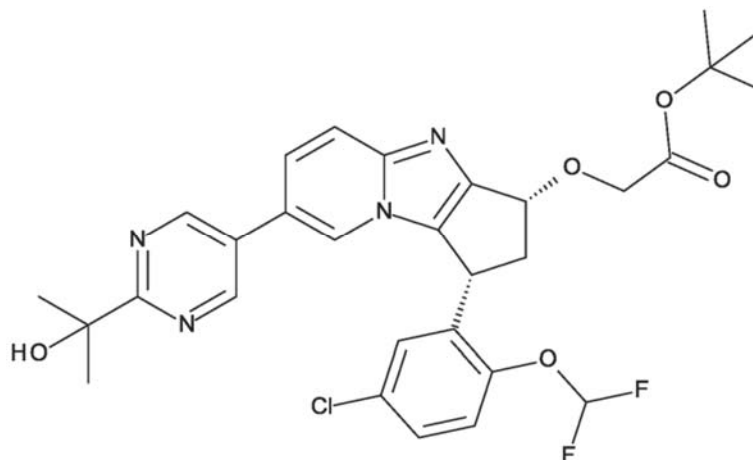
- 5 (1R,3R)-1-(3-clorofenil)-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1S,3S)-1-(3-clorofenil)-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



- 10 Los *compuestos del título* se obtuvieron a partir del *Ejemplo 160* mediante SFC quiral (92 % de CO₂:8 % de metanol + 1 % de DEA en una columna ChiralCel OJ-H), produciendo el *Ejemplo 255* en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,30 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J 11,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (dt, J 7,1, 2,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J 4,9 Hz, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 2H), 4,49 (dd, J 8,5, 3,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 2,14 (dt, J 13,8, 2,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H). Método (92 % de CO₂:8 % de metanol + 1 % de DEA en una columna ChiralCel OJ-H); CLEM (EN⁺) TR 5,75 min, 439,0 (M+H)⁺. El *Ejemplo 256* se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino por el mismo método de SFC. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J 1,3 Hz, 2H), 8,30 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J 11,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (dt, J 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J 5,1 Hz, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 2H), 4,49 (dd, J 8,5, 3,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 2,14 (dt, J 13,8, 2,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H). Método (92 % de CO₂:8 % de metanol + 0,1 % de DEA en una columna ChiralCel OJ-H); CLEM (EN⁺) TR 12,76 min, 439,0 (M+H)⁺.
- 15
- 20

Ejemplo 257

2-(((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acetato de *tert*-butilo

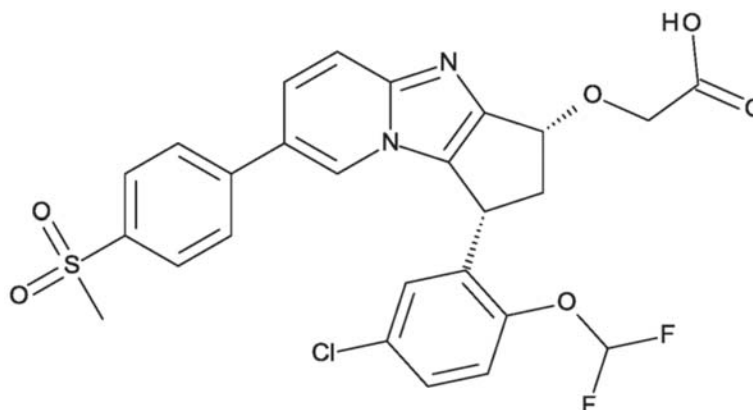


5

El *compuesto del título* (23 mg, 52 %) se preparó a partir del *Intermedio 176*, siguiendo el *Método R* sin la etapa de purificación con gel de sílice. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,80 min, 601,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 258

ácido 2-(((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acético



15

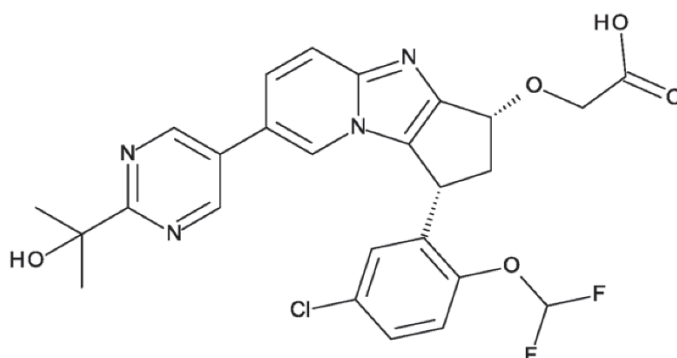
El *Ejemplo 224* (25 mg, 40 μM) se disolvió en DCM (2,5 ml). Después, se añadió lentamente con agitación TFA al 80 % en agua (0,4 ml). 1 h y 2 h después, se añadió más cantidad de TFA al 80 % en agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después de neutralizar con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (M2f). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir 19 mg (83 %) del *compuesto del título*. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,47 min, 563,1 (M+H)⁺.

20

25 Ejemplo 259

25

ácido 2-(((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-7-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxi)acético



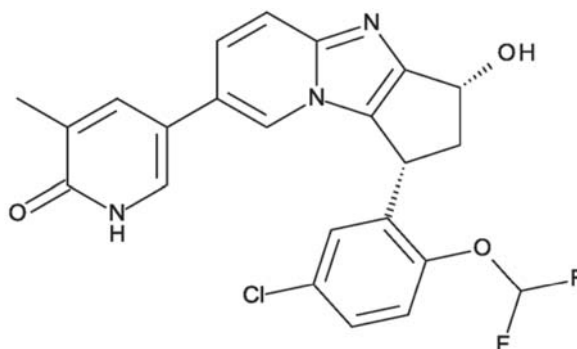
Partiendo del *Ejemplo 257* (10 mg, 17 μ mol), el *compuesto del título* (8,4 mg; 93 %) se obtuvo de manera análoga al *Ejemplo 254*. CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,46 min, 545,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 260, MÉTODO T

5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

10



Se añadieron yoduro sódico (18 mg, 117 μ mol) y etil eterato trifluoruro de boro (17 mg, 117 μ mol) a una solución agitada del *Ejemplo 229* (27 mg, 58 μ M) en MeCN (1 ml) a t.a. La reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron una cantidad adicional de yoduro sódico (18 mg, 117 μ mol) y etil eterato trifluoruro de boro (17 mg, 117 μ mol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. Se añadieron EtOAc y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, MeOH al 0-20 %/DCM), seguido de una segunda purificación de HPLC de fase inversa (M2f) para producir el *compuesto del título* tras liofilización (11 mg, 40 %). CLEM [M 1b] (EN⁺) TR 1,24 min, 458,2 (M+H)⁺.

15

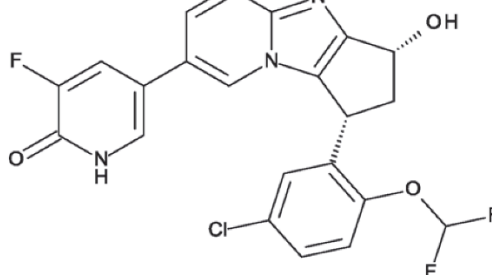
20

Ejemplos 261-262

Los siguientes Ejemplos se prepararon aplicando el *Método T* a partir del material de partida dado y usando la metoxipiridina adecuada.

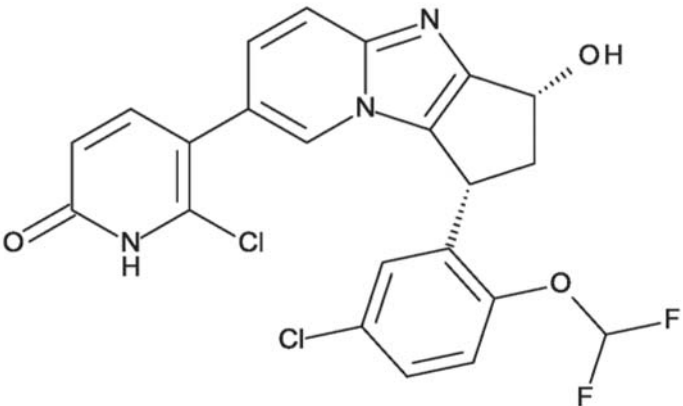
25

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
261	Ej. 227	5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-fluoropiridin-2(1H)-ona	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,21 min, 462,1 (M+H) ⁺ .



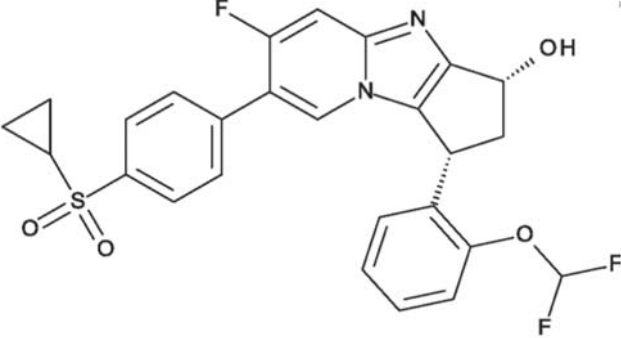
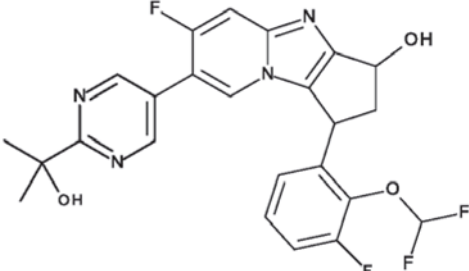
(continuación)

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
262	Ej. 220	6-cloro-5-((1R,3R)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piridin-2(1H)-ona	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,29 min, 478,1 (M+H) ⁺ .


Ejemplos 263-265

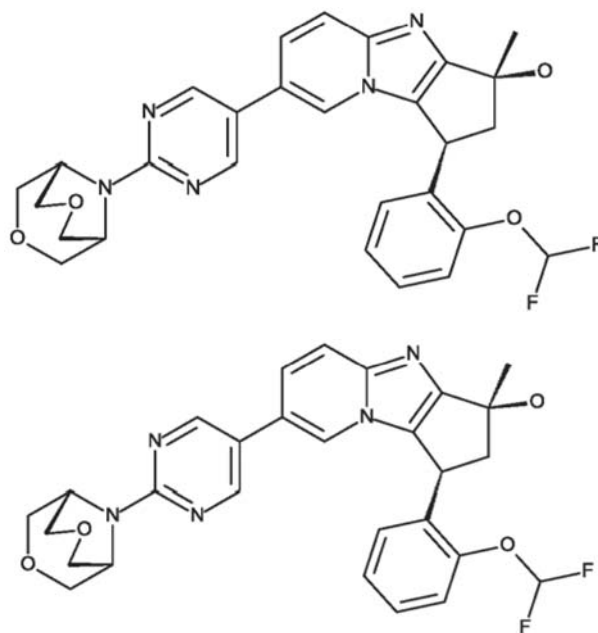
- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon aplicando el *Método R* a partir del material de partida dado y usando el éster de boronato o ácido borónico adecuado.

Ejemplo n.º	Precursor	Nombre del compuesto	CLEM
263	Ej. 16	(1R,3R)-7-(4-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-1-(2-(difluorometoxi)fenil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM [M 1b] (EN ⁺) TR 1,50 min 515,2 (M+H) ⁺ .
264	Int 182	1-[2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-6-fluoro-7-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol	CLEM (EN ⁺) TR 1,34 min 489,0 (M+H) ⁺ .



Ejemplos 265 y 266

10

(1R,3R)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1R,3S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-7-[2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]pirimidin-5-il]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol



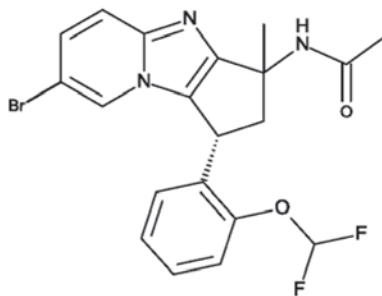
- 5 Los *Ejemplos 265 y 266* se prepararon a partir del *Ejemplo 15* (257 mg, 0,63 mmol), el *Intermedio 71* (211 mg, 0,63 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), carbonato sódico 2 M (2 ml) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (26 mg, 0,032 mmol) por el *Método A*. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-40 % en EtOAc) y se liofilizó en acetonitrilo/agua para dar una mezcla del *Ejemplo 265 y 266*. Los *Ejemplos 265 y 266* se separaron por purificación de SFC quiral (25 % de metanol:75 % de CO₂ con una Chiralpak IA).

Después, el *Ejemplo 265* se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-50 % en EtOAc) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 14 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,61 (s, 2H), 8,01 (dd, 1H, *J* 1,7, 1,0 Hz), 7,66 (dd, 1H, *J* 9,5, 0,9 Hz), 7,53 (dd, 1H, *J* 9,5, 1,8 Hz), 7,36 (t, 1H, *J* 74,1 Hz), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, *J* 7,8, 1,6 Hz), 5,26 (s, 1H), 4,79 (dd, 1H, *J* 8,4, 4,4 Hz), 4,46 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,74 (d, 2H, *J* 2,4 Hz), 3,70 (d, 2H, *J* 2,4 Hz), 3,14 (dd, 1H, *J* 13,3, 8,5 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* 13,4, 4,3 Hz), 1,55 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 536 (M+H)⁺, TR 1,84 minutos.

Después, el *Ejemplo 266* se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-50 % en EtOAc) para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 3 %). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,62 (s, 2H), 8,01 (dd, 1H, *J* 1,6, 1,0 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* 9,5, 0,9 Hz), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, *J* 74,3 Hz), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11 (td, 1H, *J* 7,6, 1,3 Hz), 6,63 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,4 Hz), 5,21 (s, 1H), 4,97-5,03 (m, 1H), 4,45 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,73 (d, 2H, *J* 2,0 Hz), 3,70 (d, 2H, *J* 2,2 Hz), 3,10 (dd, 1H, *J* 13,5, 8,3 Hz), 2,27-2,34 (m, 1H), 1,51 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 536 (M+H)⁺, TR 1,85 minutos.

Ejemplo 267

7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acetamida



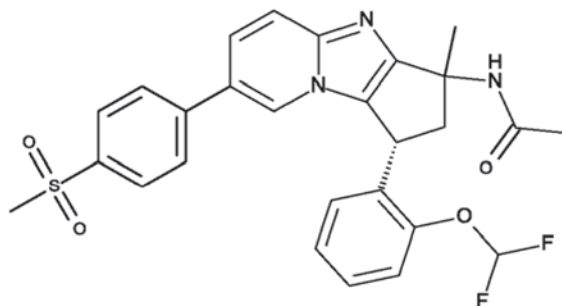
A una solución agitada del *Ejemplo 15* (99,5 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió ácido sulfúrico (68,5 μ l, 1,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 50 minutos, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (25 ml), se basificó con NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (4 x 25 ml), los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-100 % en hexano,

seguido de MeOH al 0-100 % en EtOAc) y el material se criodeseccó en acetonitrilo/agua para dar el *compuesto del título* (52,4 mg, 48 %) en forma de un sólido de color beige. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,11 (s, 1 H), 8,04 (dd, 1H, J 1,8, 0,7 Hz), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,31 (t, 1H, J 74,1 Hz), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H, J 7,6, 1,5 Hz), 4,97 (dd, 1H, J 8,8, 4,4 Hz), 3,45 (dd, 1H, J 13,4, 9,0 Hz), 2,23 (dd, 1H, J 13,6, 4,8 Hz), 1,78 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

- 5 Asignación de RMN para el diastereoisómero principal. El material es una mezcla (11:9) de los dos diastereoisómeros. CLEM (EN⁺) 450/452 (M+H)⁺, TR 2,10 minutos.

Ejemplo 268

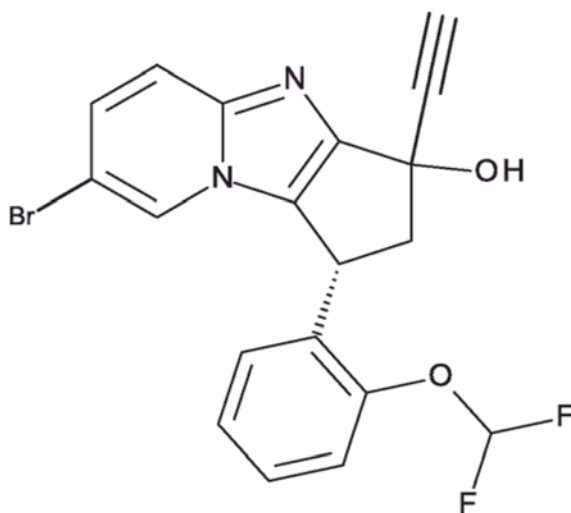
- 10 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acetamida



- 15 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 267* (48 mg, 0,11 mmol), ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico (30 mg, 0,15 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), carbonato sódico ac. 2 M (1 ml) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaldio (II) (4 mg, 0,006 mmol) por el *Método A* (19,6 mg, 35 %). El *Ejemplo 267* contiene una mezcla 73:27 de diastereoisómeros. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J 8,5 Hz), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, J 9,4, 1,7 Hz), 7,36 (t, 1H, J 74,0 Hz), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H, J 7,7, 1,5 Hz), 4,92 (dd, 1H, J 8,3, 5,8 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H, J 13,1, 8,5 Hz), 2,82 (dd, 1H, J 13,1, 5,8 Hz), 1,75 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). - asignación de RMN para el diastereoisómero principal. CLEM (EN⁺) 526 (M+H)⁺, TR 1,91 y 1,95 minutos

Ejemplo 269

- 25 (1R,3S o R)-7-bromo-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-etinil-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol

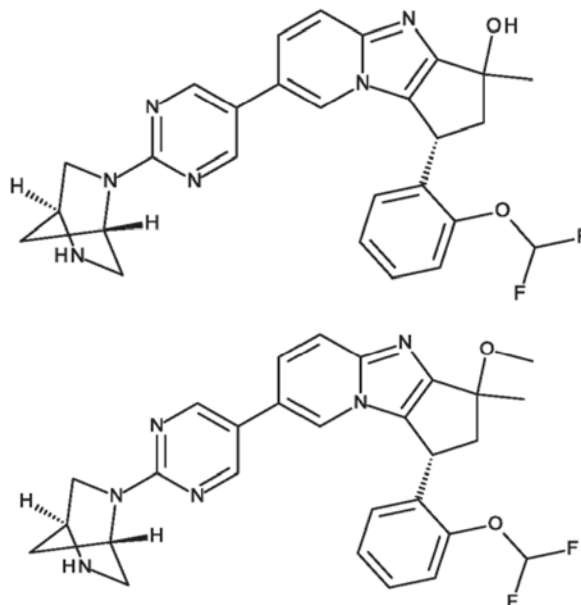


- 30 A una solución agitada del *Ejemplo 2* (1 g, 2,43 mmol) y LiCl (210 mg, 4,954 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (5 ml) se añadió bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF) (10,5 ml, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se repartió con EtOAc (100 ml), las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50-100 %/hexano) dando el *compuesto del título* (686 mg, 64 %). CLEM (EN⁺) 437,0/439,0 (M+H)⁺, TR 1,46 minutos

Ejemplos 270 y 271

(1R)-7-{2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-5-il}-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-ol y (1R)-7-{2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-5-il}-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]piridina

5



10 El *Intermedio 184* (465 mg, 0,77 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (11 ml) y metanol (3 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 1,5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se basificó con NaOH al 10 % (5 ml), y esto se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml), los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0 % de NH₃/0 % de MeOH/100 % de DCM - 2,5 % de NH₃/22,5 % de MeOH/75 % de DCM) y el material se criodesecó en acetonitrilo/agua para dar una mezcla del

15 *Ejemplo 270* y el *Ejemplo 271*. Este material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar ambos *compuestos del título*, el *Ejemplo 270* (54 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino y el *Ejemplo 271* (19 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 El *Ejemplo 270* contiene una mezcla 14:11 de diaestereoisómeros.

δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,51 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, *J* 3,6, 0,8 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* 4,3, 1,8 Hz), 7,37 (t, 1H, *J* 74,1 Hz), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H, *J* 7,1, 1,3 Hz), 6,98 (dd, 1H, *J* 7,7, 1,5 Hz), 5,29 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* 8,4, 4,3 Hz), 4,75 (s, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,54 (s, 3H). Asignación de RMN para el

25 diastereoisómero principal. El material es una mezcla (14:11) de los dos diaestereoisómeros. CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺, TR 1,54 y 1,59 minutos

Ejemplo 271

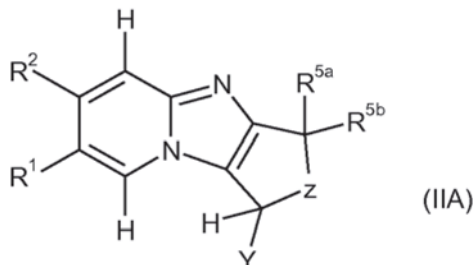
30 δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,53 y 8,51 (s, 2H, diastereoisomérico), 8,06 y 7,95 (s, 1H, diastereoisomérico), 7,69 (d, 1H, *J* 9,5 Hz), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,24-7,36 (2H, m), 7,34 (t, 1H, *J* 74,1 Hz), 7,09-7,16 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* 7,8, 1,5 Hz) y 6,66 (dd, *J* 8,1, 1,5 Hz) (dd, 1H, diastereoisomérico), 4,99 (dd, *J* 8,4, 5,0 Hz) y 4,81 (dd, 1H, *J* 8,7, 3,9 Hz) (dd, 1H, diastereoisomérico), 4,74 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,45-3,48 y 3,42-3,44 (m, 1H, diastereoisomérico), 3,22 (dd, 1H, *J* 14,1,8,4 Hz), 3,11 y 3,09 (s, 3H, diastereoisomérico), 2,86-2,92 y 2,71-2,78 (m, 2H, diastereoisomérico), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,40 (dd, *J* 14,0, 4,0 Hz) y 2,26 (dd, *J* 14,0, 5,4 Hz) (dd, 1H, diastereoisomérico), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,62-4,68 (m, 1H), 1,57 y 1,54 (s, 3H, diastereoisomérico). CLEM (EN⁺) 519 (M+H)⁺, TR 1,19 y 1,89 minutos.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (IIA), o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



R¹ representa arilo, heterocicloalquenilo C₃₋₇, heteroarilo, cicloalquil (C₃₋₇)-heteroarilbicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, heterocicloalquil (C₃₋₇)-heteroaril-, heterobicioalquil (C₄₋₉)-heteroaril- o espiroheterocicloalquil (C₄₋₉)-heteroaril-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), ciano, cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, alquenilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquiloxi (C₃₋₇), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-amino, carboxicicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcocarbonilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₂₋₆-metilidenilo, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, heteroarilo, difluorometilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y cicloalquil (C₃₋₇)-sulfonilo.

R² representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o ciano; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcocarbonilo C₂₋₆;

Y representa arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, ciano, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometoxi y difluorometoxi;

Z representa metileno;

R^{5a} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; o -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -S(O)₂R^aOR^a-O(CO)-R^d o alquilo C₁₋₆, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxil)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi; y

R^{5b} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquiloxicarbonilo C₂₋₆, (hidroxil)alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₃₋₇), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), oxo y carboxi;

o R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, representan un carbonilo, tiocarbonilo o -C=N-OH; R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁₋₆, oxo, ciano y alcocarbonilo C₂₋₆;

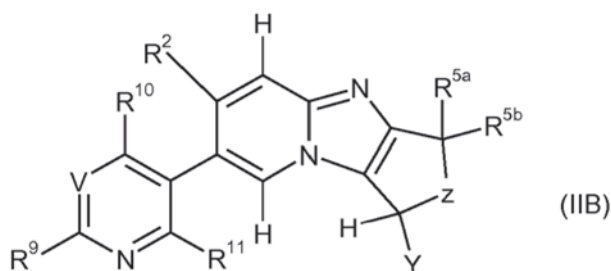
R^b representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y

R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarboniloxi C₂₋₆ y dialquilamino (C₁₋₆).

45

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIB), o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable,



en la que

V representa C-R¹² o N;

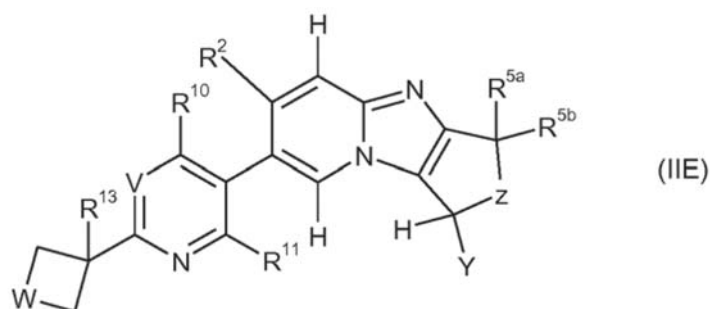
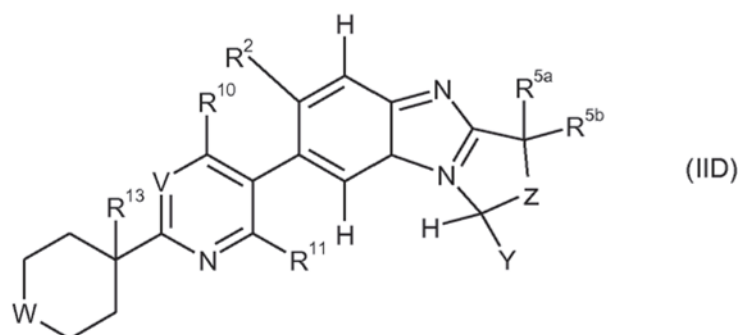
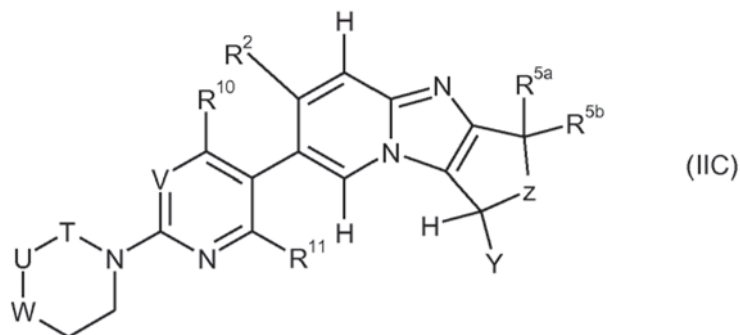
5 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo o amino; o haloalquilo (C₁₋₆), cianoalquilo (C₁₋₆), nitroalquilo (C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, carboxicicloalquilo (C₃₋₇), alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, amino-alquilo (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino (C₂₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, bis[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[carboxialquil (C₁₋₆)]amino, carboxicicloalquilamino (C₃₋₇), carboxicicloalquil (C₃₋₇)alquilamino (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆), carboxi, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), morfolinil-alcoxycarbonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilmetilidenilo C₂₋₆, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆) o [alquil (C₁₋₆)]-[N-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), bicicloalqueno (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquil (C₃₋₇)alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉), espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo (C₃₋₇) o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfoximinilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆ oxo y carboxi.

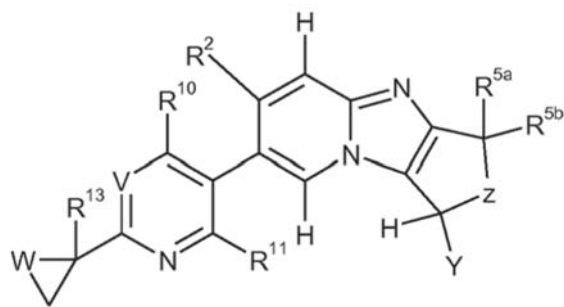
15 R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o hidroxilo; o -NR^bR^c, -OR^a; alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R¹² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

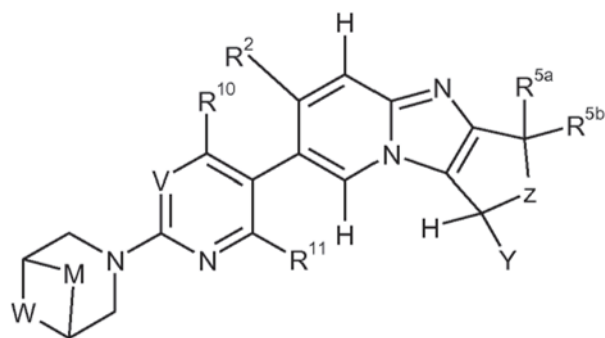
20 Z, Y, R², R^{5a}, R^{5b}, R^a, R^b, R^c y R^d son como se definen en la reivindicación 1.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 representado por la fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK), (IIL) o (IIM), o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

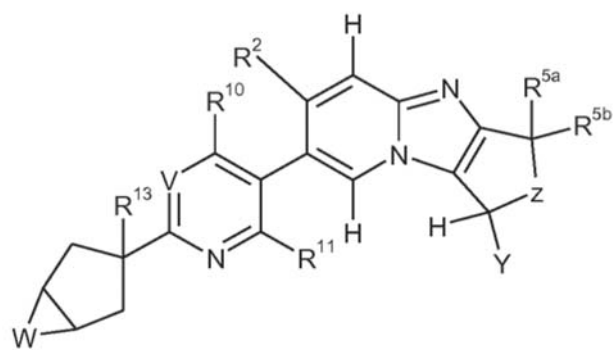




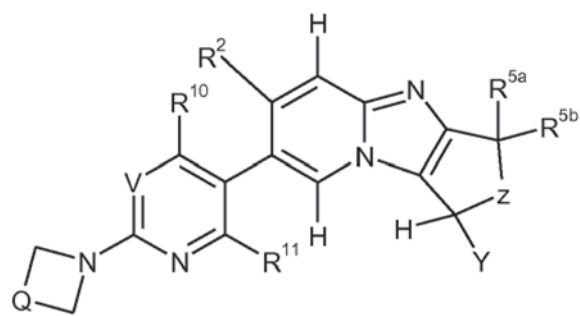
(IIF)



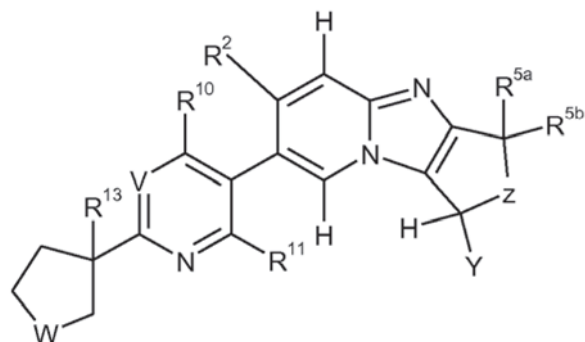
(IIG)



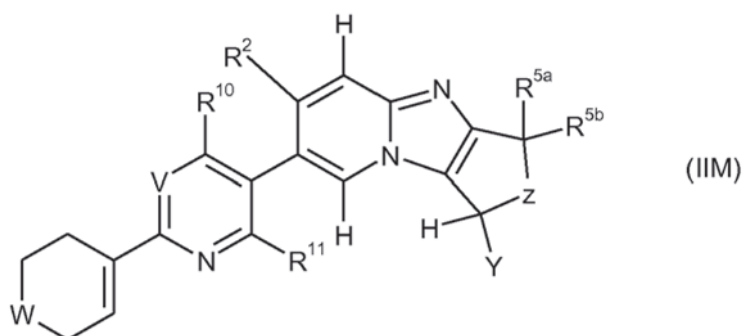
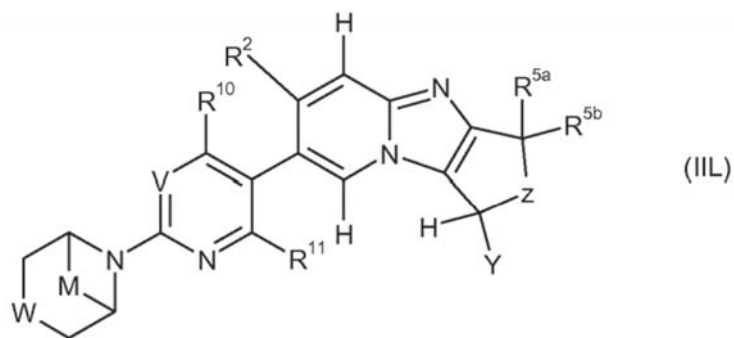
(IIH)



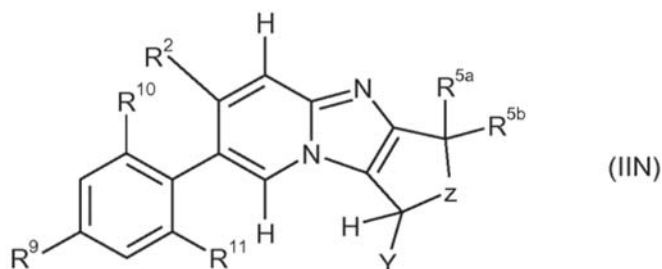
(IIJ)



(IIK)



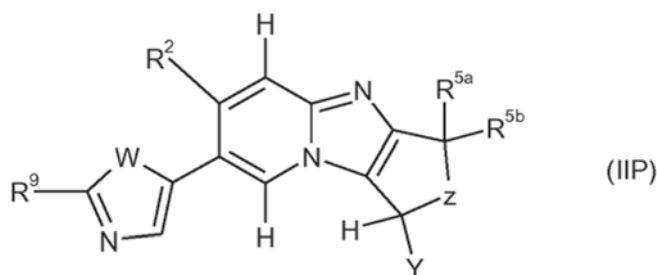
- 5 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂;
 U representa C(O) o S(O)₂;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R¹⁴), S(O)(N-R^d) o C(R¹⁵)(R¹⁶);
 -M- representa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-W-CH₂-;
 Q representa C(R¹⁵)(R¹⁶);
- 10 R¹³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo o alquilcarbonilamino (C₂₋₆)alquilo (C₁₋₆);
 R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₂₋₆.
 R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, formilo, carboxi,
 carboxialquilo (C₁₋₆), alcocarbonilo C₂₋₆, alcocarbonil C₂₋₆alquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilsulfoximinilo (C₁₋₆),
 [alquil (C₁₋₆)]*[N*-alquil (C₁₋₆)]sulfoximinilo, alquilsulfonilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilaminosulfonilo (C₂₋₆),
 15 alcóxiaminocarbonilo (C₁₋₆), tetrazolilo o hidroxioxadiazolilo;
 R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
 Y, Z, R², R^{5a} y R^{5b} son como se definen en la reivindicación 1; y
 V, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 2.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIN), o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en la que

Z, Y, R², R^{5a} y R^{5b} son como se definen en la reivindicación 1; y
 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 2.

- 30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIP), o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que Z, Y, R², R^{5a} y R^{5b} son como se definen en la reivindicación 1;
 R⁹ es como se define en la reivindicación 2; y
 W es como se define en la reivindicación 3.

5

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 y 5, en el que, R⁹ representa cloro, tetrahidropiraniilo, hidroxisopropilo, hidroximetilo, metoxi, isopropoxi, isopropilo, hidroxiciclobutilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexaniilo, carboxibiciclo[3.1.0]hexeniilo, piperaziniilo, hidroxioxetaniilo, hidroxiazetidiniilo, (hidroxi)(metil)azetidiniilo, (hidroxi)(trifluorometil)azetidiniilo, (*tert*-butoxicarbonil)(hidroxi)azetidiniilo, hidroxitetrahidrofuraniilo, hidroxitetrahidropiraniilo, (hidroxi)dioxidotetrahidrotiopiraniilo, piperidiniilo, (ciano)(metil)piperidiniilo, (hidroxi)(metil)piperidiniilo, (carboxi)(metil)piperidiniilo, acetilpiperidiniilo, carboxipiperazinilpirimidiniilo, *tert*-butoxicarbonilpiperazinilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, oxo-tiomorfoliniilo, dioxo-tiomorfoliniilo, oxodiazepaniilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptaniilo, carboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octaniilo, oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octaniilo, 3-carboxi-8-azabicyclo-[3.2.1]octaniilo, 3-(dimetilaminocarbonil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octaniilo, oxo-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonaniilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonaniilo y 3,6-epiminofuro [3,2-b]furanilo, difluorociclobutanilo, difluorometilo, *tert*-butoxi, aminoisopropilo, hidroxiciclopropilo, (difluoro)(hidroxi)ciclobutilo, (metil)ciclobutanodiol, (hidroxil)(metil)ciclohexilo, (metil)ciclohexanodiol, aminosulfoniilo, metilsulfiniilo, metilsulfoximinilo, ciclopropilsulfoniilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hetaniilo o metilcarboxi-3-azabicyclo[3.2.1]octaniilo.

20

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y representa un anillo opcionalmente sustituido o en el que Y representa (difluorometoxi)fenilo, (difluorometoxi)(fluoro)fenilo, (cloro)(difluorometoxi)fenilo o (difluorometoxi)(ciano)fenilo.

25

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² representa hidrógeno o halógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{5a} representa hidrógeno, hidroxil, flúor, trifluorometilo, -N(CH₃)₂, -NH(CO)CH₃, -SO₂-CH₃, -CO₂-CH₃, metilo o metoxi.

30

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{5b} representa hidrógeno o metilo.

35

11. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, dolor o un trastorno nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

40

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.