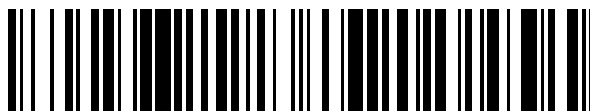


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 332**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2012 PCT/US2012/052802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2012 E 12756885 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2751104**

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

30 Prioridad:

01.09.2011 US 201161530038 P

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

19.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 761 332 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones como inhibidores de la cinasa c-kit

5 **Campo de la invención**

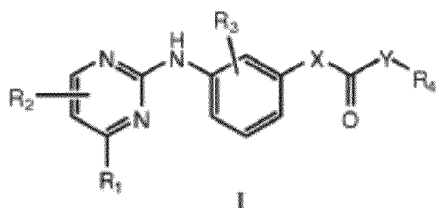
La invención se refiere a inhibidores de las cinasas PDGFR y/o c-kit y a métodos para usar dichos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

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

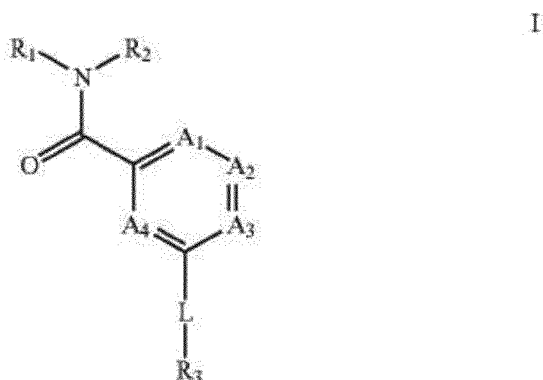
15 Las proteínas cinasas juegan un papel crítico en el control de crecimiento y la diferenciación celular y son responsables del control de una gran variedad de procesos de transducción de señalización celular, en donde las proteínas cinasas son mediadores clave de la señalización celular que conduce a la producción de factores de crecimiento y citocinas. La sobreexpresión o expresión inapropiada de proteínas cinasas normales o mutantes juega un papel significativo en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos que incluyen, trastornos de sistema nervioso central tal como tales como Alzheimer, trastornos inflamatorios tal como artritis, enfermedades óseas tal como osteoporosis, trastornos metabólicos tal como diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tal como angiogénesis, enfermedades autoinmunitarias tal como artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, reestenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplante y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales y fúngicas.

El documento WO2008/058037 describe compuestos de la fórmula siguiente:



30 También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para usar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad cinasa anormal o desregularizada, en particular enfermedades o trastornos que implican activación anormal de las cinasas c-kit, PDGFR α y PDGFR β . El documento WO2008/058037 no describe compuestos de la presente invención.

El documento US 2007/072862 describe una clase de compuestos útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína cinasa, incluyendo enfermedad autoinmune e inflamación. Los compuestos tienen la fórmula general:



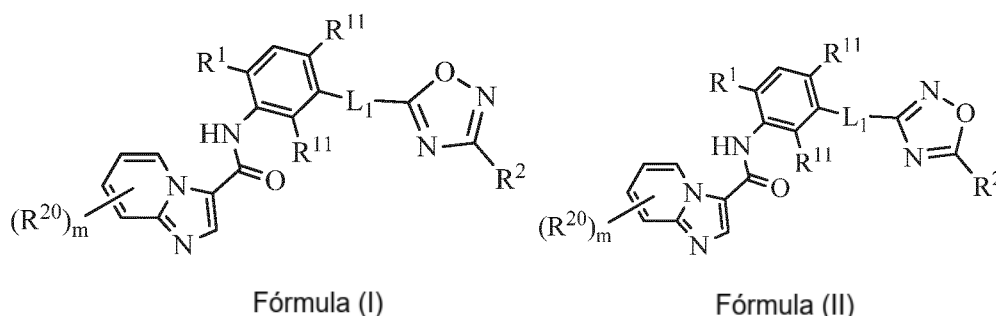
45 También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más de los compuestos descritos, métodos de uso tales como el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasa Lck y/o c-Kit mediante la administración de compuestos o composiciones que incluyen uno o más compuestos de la invención. El documento US 2007/072862 no describe compuestos de la presente invención.

Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados de N-óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, que son inhibidores de la cinasa c-kit o inhibidores de las cinasas c-kit PDGFR (PDGFR α y PDGFR β).

En un aspecto la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Otros aspectos se exponen en las reivindicaciones.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II):



en donde:

- 20 m es 1 y R²⁰ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)₂, OR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
- o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
- R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;
- 25 cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;
- L₁ es un enlace, -NH- o -C(O)NH-;
- L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;
- R² es R³ o L₂R³;
- 30 R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN,
- 35 haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahidrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;
- 45 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
- R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;
- 50 cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;
- cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;
- R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

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

t es 1, 2 o 3 y

cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.

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

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

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₁ es un enlace, -NH- o -C(O)NH-;

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

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahydrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos

independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -

5 cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

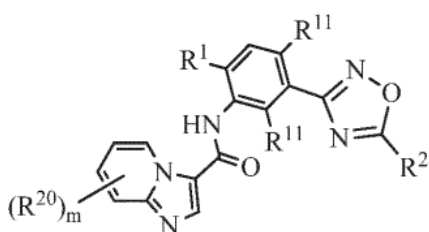
R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

10 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ [Me], -

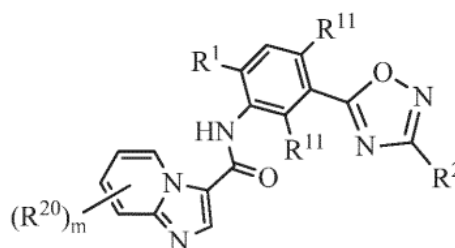
15 (C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; t es 1,2 o 3 y cada n se selecciona independientemente entre 1,2, 3 y 4.

20 Se describen compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados de N-óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, el compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de fórmula (Ia), fórmula (IIa) fórmula (Ib), fórmula (IIb), fórmula (Ic), fórmula (IIc), fórmula (Id), fórmula (IId), fórmula (Ie), fórmula (IIe), fórmula (If) o fórmula (IIf):

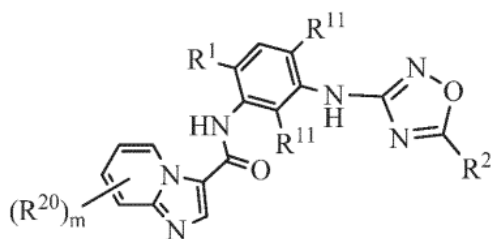
25



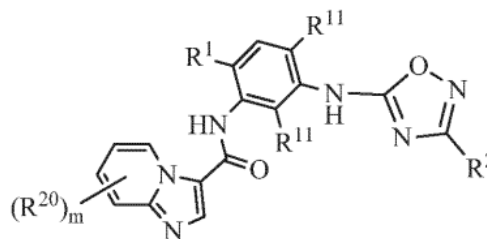
Fórmula (Ia)



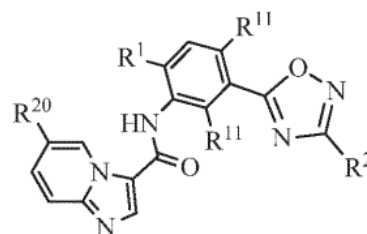
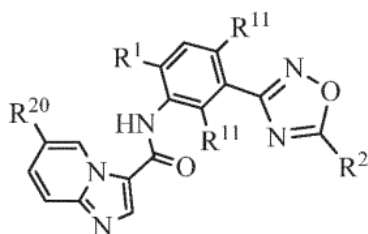
Fórmula (IIa)



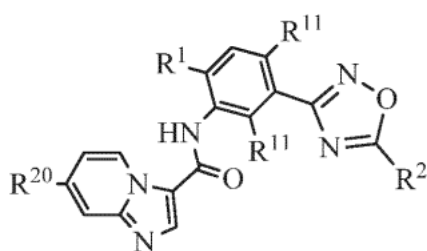
Fórmula (Ib)



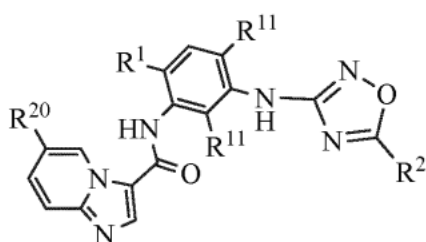
Fórmula (IIb)



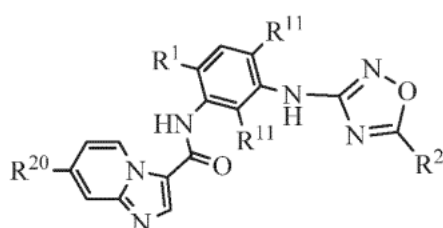
Fórmula (Ic)



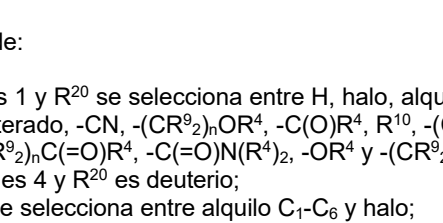
Fórmula (Id)



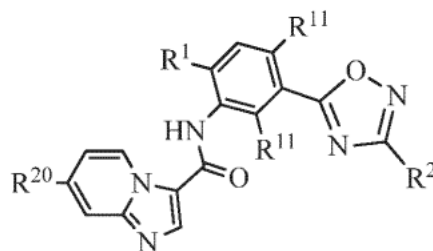
Fórmula (Ie)



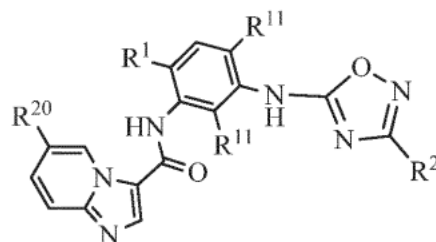
Fórmula (If)



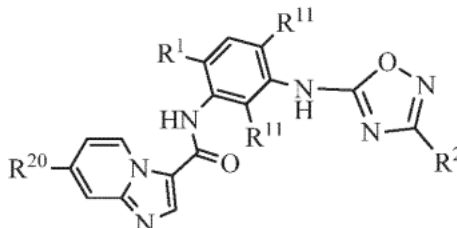
Fórmula (IIc)



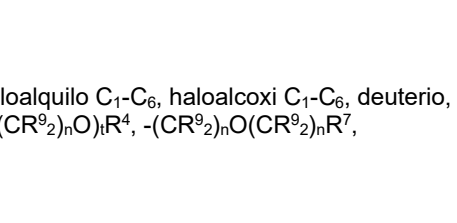
Fórmula (IIe)



Fórmula (IIe)



Fórmula (IIf)



en donde:

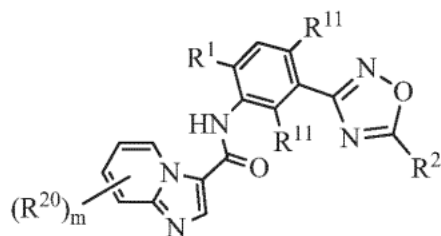
- 5 m es 1 y R²⁰ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)R⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
- o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
- R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;
- 10 cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;
- L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;
- R² es R³ o L₂R³;
- R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahidrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado,
- 25 un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;
- 30 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
- R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3

- sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;
 cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;
 R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3
 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con
 de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2
 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo
 de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un
 fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un
 10 heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados
 entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una
 oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,
 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos
 independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4
 15 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros
 sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆,
 -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona
 independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
 R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2
 20 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin
 sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin
 sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente
 seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4
 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2
 25 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-
 2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,
 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos
 independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4
 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros
 30 sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆
 [Me], -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;
 t es 1, 2 o 3 y
 cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.
- 35 Se describen compuestos de fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib), fórmula (IIb), fórmula (Ic), fórmula (IIc), fórmula
 (Id), fórmula (IIId), fórmula (Ie), fórmula (IIe), fórmula (If) o fórmula (IIIf),
 m es 1 y R²⁰ se selecciona entre H, -F, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-C₆
 deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -((CR⁹)_nO)_tR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -
 C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;
 40 o m es 4 y R²⁰ es deuterio;
 R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;
 cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;
 L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁶-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -
 (CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;
 45 R² es R³ o L₂R³;
 R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos
 independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una
 pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente
 seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con
 50 de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -
 C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴₂,
 -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-
 C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un
 dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano
 55 espiroenlazado, un tetrahidrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada,
 un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a
 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de
 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;
 60 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;
 R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2
 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3
 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;
 65 cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;
 R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos

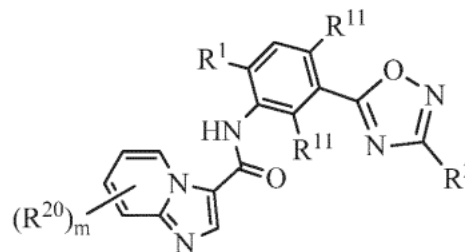
independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ [Me], -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; t es 1, 2 o 3 y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.

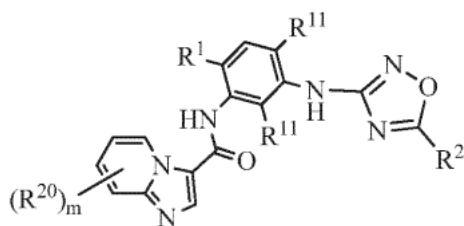
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de fórmula (Ia), fórmula (IIa) fórmula (Ib) o fórmula (IIb):



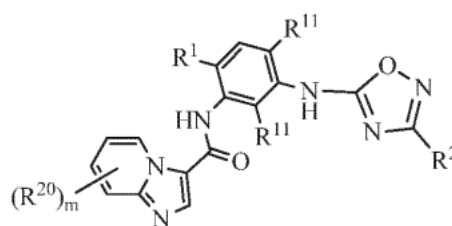
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

en donde:

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

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;

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

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahidrofuranti espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

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

t es 1, 2 o 3 y

cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb),

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

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;

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

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente

seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahidrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸; cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆; R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆; cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴; cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆; R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahydro-1H-oxazol[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆; R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ [Me], -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; t es 1,2 o 3 y cada n se selecciona independientemente entre 1,2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R¹ se selecciona entre -CH₃ y F.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R¹ es -CH₃.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, F y -CH₃.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R¹¹ es H.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N and O, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -

$C(=O)NR^4$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-R^8$, $-(CR^9_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$ y un puente alquilo C_1 .

5 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R^6 se selecciona independientemente entre $-NHC(O)OR^4$ y $-(CR^9_2)_nOR^4$.

10 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R_4 se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, i-propilo y t-butilo.

15 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R^5 se selecciona independientemente entre ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con un metilo o morfolinilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R^6 es $-CH_2OCH_3$.

20 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R^7 se selecciona independientemente entre CH_2F , $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ y $-CF_3$.

25 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), cada R_9 se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo.

30 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R^8 se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y un tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-
35 a]pirazin-3(5H)-ona, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R^8 está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1 - C_6 y $-C(=O)OR^4$.

40 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R^8 se selecciona entre piridinilo, pirazolilo tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre $-CH_3$ y $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

45 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R^2 es R^3 .

50 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R^3 se selecciona entre azetidínilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, morfolinilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)CF_3$, $-OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, un puente alquilo C_1 , $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-(CR^9_2)_nR^8$ y R^8 .

60 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R^3 es azetidínilo sustituido con $-C(=O)OCH_3$.

65 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), m es 1 y R^{20} se selecciona entre H, halo, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , deuterio, alquilo C_1 - C_6 deuterado, $-CN$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, R^{10} , $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ y $-(CR^9_2)$, CN.

5 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb) m es 1 R²⁰ se selecciona entre H, -D, -F, -CH₃, -CF₃, -CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂C(=O)CH₃, -CD₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CHF₂ y -CH₂OCH₂CHF.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), m es 1 y R²⁰ es -CH₃.

10 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), m es 1 y R²⁰ es H.

15 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R¹⁰ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazolilo, tiazolilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁C₆, -(CR⁹)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵ y -S(=O)₂R⁴ o R¹⁰ se selecciona entre a oxazolidin-2-ona y una pirrolidin-2-ona.

20 En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb), R¹⁰ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazolilo, tiazolilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -S(O)₂CH₃ y -CH₂CH₂-R₅.

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

30 Ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se seleccionan entre: N-{5-[3-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(oxolan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(oxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo; N-{5-[5-(5,5-difluorooxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(2S)-5,5-difluorooxan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(2R)-5,5-difluorooxan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-{5-[5-(1-metanosulfonilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-[5-[1-(propan-1-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(oxolan-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[1-(etanosulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[3-(morfolín-4-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(3,3-difluoropirrolidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[1-(butan-1-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(2S)-4,4-difluoro-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo; N-{5-[5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(4-metanosulfonilmorfolín-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(2S)-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(2R)-4-metanosulfonilmorfolín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-

- metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[5-(5-[(3S)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3R)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-2-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-[5-(5-[(2S)-1-metanosulfonilpirrolidin-2-il]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(difluorometano)sulfonilazetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(oxan-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[(2S)-1-(propan-2-sulfonil)azetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(4-metil-3-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-{2-metil-5-[5-(oxan-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-f4-metil-3-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de etilo; 3-[3-(3-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{4-metil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-{5-[5-(1-metanosulfonil-3-metilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{3-[6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-{7-(1-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{3-[6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{4-metil-3-[6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-[6-(2-(morfolín-4-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{3-[6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{4-metil-3-[7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-{5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}amino}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-(oxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}amino}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-{5-[(2R)-oxolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}amino}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{4-metil-3-[7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{3-[7-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-{2-metil-5-[3-(morfolín-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(4-metil-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-{5-[5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(5-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-[7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 7-fluoro-N-{2-metil-5-[5-(oxan-4-ilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-metil-N-{2-metil-5-[5-(oxan-4-ilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{4-metil-3-[6-(morfolín-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(4-metil-3-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-metil-N-{2-metil-5-[5-(morfolín-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 7-metil-N-(2-metil-5-{5-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{7-hidrogenoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-hidrogenoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato y N-(5-{5-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.
- 65 Una realización preferida de los compuestos de fórmula (I) es 3-[3-(4-metil-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo.

Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se seleccionan entre: N-[5-(3-{2-[(1-bencil-piperidin-4-il)oxil]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[5-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-[5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-((2R)-oxolan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-((2S)-oxolan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-{2-metil-5-[5-(pirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(1-metanosulfonilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{2-metil-5-[5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{5-[5-(5-hidroxi-oxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(5-{5-[(5S)-5-hidroxi-oxan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1-acetilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo; (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo; N-(2-metil-5-[5-((3R)-morfolín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-((2S)-6-oxopiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(5-{5-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo; N-(2-metil-5-[5-((2S)-morfolín-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(3-morfolín-4-il)-3-oxopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[3-(3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-metoxietilo; N-(2-metil-5-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-hidroxi-azetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil}carbamato de *terc*-butilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-(morfolín-4-il)etilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 3-(morfolín-4-il)propilo; N-(5-{5-[(2S)-azetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(1-metilazetidín-3-il)carbamato de [3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilo; 3-metoxiazetidín-1-carboxilato de [3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilo; N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il}carbamato de *terc*-butilo; N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il}carbamato de metilo; N-(5-{5-[3-(2-metoxiacetamido)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[(2-(morfolín-4-il)acetamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[(2-(oxolan-2-il)acetamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[(2R)-oxolan-2-il]formamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[(2S)-oxolan-2-il]formamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[2-metil-5-(5-[(3-metiloxetan-3-il]formamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[(oxan-4-il]formamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-hidroxi-etilo; (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(2S)-1-acetilazetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-{2-fluoro-5-[5-(1-metanosulfonilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(etanosulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-[1-(propan-1-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[1-(piridin-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[1-(oxolan-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[1-(oxan-4-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]propanoato de metilo; 3-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 4-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(3S)-4-metanosulfonilmorfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (3R)-3-[3-(3-

{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(3R)-4-metanosulfonilmorfolin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3R)-4-acetilmorfolin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-[5-(1-metanosulfonilpirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(2S)-1-acetil-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N,N-dimetilazetidid-1-carboxamida; 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo; (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]azetidid-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(1-metanosulfonilazetidid-3-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[2-(3,3-difluoroazetidid-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-(hidroximetil)azetidid-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3-(metoximetil)azetidid-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il](oxetan-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo; (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(2-metil-5-[5-(morfolin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(2R)-morfolin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(2S)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(5-oxopirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de metilo; N-(5-[5-(4-acetilmorfolin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-[5-[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de metilo; N-(5-[5-[(2R)-4-acetilmorfolin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(2R)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato; (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; N-(2-metil-5-[5-(3R)-piperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (3S)-3-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; (3R)-3-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(3R)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo; (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(3S)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 4-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (2S)-2-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(2R)-1-metanosulfonilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 4-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]piperidin-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(2S)-pirrolidin-2-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-(1-(1H-pirazol-4-sulfonil)azetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(butan-1-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-[1-(piridin-3-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-[1-(2-metoxietano)sulfonil]azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(difluorometano)sulfonil]azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(3-metoxipropil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoroazetidid-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[[3,3-difluoroazetidid-1-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-fluoro-5-[5-(morfolin-4-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-[5-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-[3-(2-fluoro-5-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo; N-(4-fluoro-5-[5-(1-metanosulfonilazetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{4-metil-3-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-

1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de propan-2-ilo; 3-[3-(3-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-{5-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilazetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{6-[3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-{8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-{5-[1-(pirazin-2-il)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamid; 3-[3-(3-{6-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{3-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{3-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-[5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-(3-{4-metil-3-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-[3-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{3-[6-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[3-(3-[6-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(3aS)-1-oxo-hexahidro-1H-[1,3]oxazol[3,4-a]piperazin-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-[5-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-(3-{4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(5-[5-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo; 6-metil-N-(2-metil-5-{5-[(oxetan-3-iloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-2-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; (2S)-2-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-[5-(oxetan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo; 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-(3-{3-[6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-{[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi}azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(5-[5-[(2R)-1-acetilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y N-[2-metil-5-(5-{[2-(oxan-4-il)acetamido]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

Otro aspecto de la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones de dichas composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica está formulada para administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, administración transdérmica, administración pulmonar, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas son en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, una pomada, gotas oftálmicas o gotas óticas. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas se formulan para administración oral y están en la forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una solución o una emulsión. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas se formulan para administración oral y están en la forma de un comprimido, una píldora o una cápsula. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En el presente documento se describen medicamentos para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno asociado con actividad cinasa c-kit o PDGFR o actividad cinasa c-kit y PDGFR y dichos medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib), fórmula (IIb), fórmula (Ic), fórmula (IIc), fórmula (Id), fórmula (IId), fórmula (Ie), fórmula (IIe), fórmula (If) o fórmula (IIIf). En un aspecto determinado la enfermedad es una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad de fibrosis, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) o hipertensión pulmonar primaria (PPH). En otro aspecto, la enfermedad, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto de la divulgación describe medicamentos para tratar una enfermedad mediada por actividad cinasa c-kit o PDGFR o actividad c-kit y PDGFR, en un paciente que lo necesita y dichos medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib), fórmula (IIb), fórmula (Ic), fórmula (IIc), fórmula (Id), fórmula (IId), fórmula (Ie), fórmula (IIe), fórmula (If) o fórmula (IIIf) y la enfermedad es una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad de fibrosis, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) o hipertensión pulmonar primaria (PPH).

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

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

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

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado. En ciertas realizaciones dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otro modo, un grupo alquilo habitualmente es un alquilo C₁-C₆. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, tal como se usan en el presente documento, incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

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

- El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un conjunto de anillo saturado, monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado, espirocíclico o policíclico puenteado. Como se usa en el presente documento, los términos "cicloalquilo C₃-C₅", "cicloalquilo C₃-C₆", "cicloalquilo C₃-C₇", "cicloalquilo C₃-C₈", "cicloalquilo C₃-C₉ y cicloalquilo "C₃-C₁₀ se refiere a un grupo cicloalquilo en donde el conjunto de anillo saturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico puenteado contiene al menos 3 y como máximo 5, 6, 7, 8, 9 o 10, átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, tal como se usa en el presente documento, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.
- El término "halo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

- Los términos "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halo tal como se definen en el presente documento. Los grupos halo son iguales o diferentes. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos halo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Dichos grupos haloalquilo se denominan también en el presente documento "haloalquilo C₁-C₃", "haloalquilo C₁-C₄", "haloalquilo C₁-C₅", "haloalquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₇" y "haloalquilo C₁-C₈" en donde el grupo alquilo contiene al menos 1 y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se usan en el presente documento, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. En ciertas realizaciones, un grupo haloalquilo es trifluorometilo.

- El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico, heteroaromático, de 5 a 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo bicíclico, condensado, de 8 a 10 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y donde al menos uno de los anillos es aromático o un anillo tricíclico, condensado, de 12 a 14 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y donde al menos uno de los anillos es aromático. Dichos sistemas de anillo bicíclico y tricíclico condensados pueden estar condensados a uno o más anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, tal como se usan en el presente documento, incluyen 2- o 3-furilo; 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo; 3-, 4- o 5-isotiazolilo; 3-, 4- o 5-isoxazolilo; 2-, 4- o 5-oxazolilo; 4- o 5-1,2,3-oxadiazolilo; 2- o 3-pirazinilo; 1-, 3-, 4- o 5- pirazolilo; 3-, 4-, 5- o 6-piridazinilo; 2-, 3- o 4-piridilo; 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo; 1-, 2- o 3-pirrolilo; 1- o 5-tetrazolilo; 2- o 5-1,3,4-tiadiazolilo; 2-, 4- o 5-tiazolilo; 2- o 3-tienilo; 2-, 4- o 6-1,3,5-triazinilo; 1-, 3- o 5-1,2,4-triazolilo; 1-, 4- o 5-1,2,3-triazolilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-benzo[g]isoquinolina; 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo; 1-, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoimidazolilo; 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzo[b]tienilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-benzo[b]oxepina; 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8 o 9-carbazolilo; 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo; 2-, 4- o 5-4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo; 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-b]tiazolilo; 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo; 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-naftiridinilo; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo; 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo; 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo; 2-, 6-, 7- u 8-purinilo; 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo; 2-, 3-, 5-, 6- o 7-furo[3,2-b]piranilo; 1-, 3- o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo; 2-, 3-, 5- u 8- pirazino[2,3-d]piridazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo; 2-, 3-, 4- o 5-tieno[2,3-b]furanilo y 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo.

- El término "heteroátomos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

- El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo monocíclica, de 3 a 6 miembros, saturada, una estructura de anillo de hidrocarburo bicíclica condensada, de 6 a 9 miembros, saturada o una estructura de anillo de hidrocarburo tricíclica condensada, de 10 a 14 miembros, saturada, en donde de uno a cuatro de los carbonos del anillo de la estructura de anillo de hidrocarburo están sustituidos por uno de uno a cuatro grupos independientemente seleccionados entre -O-, -NR- o -S-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo protector de amino.

- Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, tal como se usan en el presente documento, incluyen aziridinilo, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, aziridin-3-ilo, oxiranilo, oxiran-2-ilo, oxiran-3-ilo, tiiranilo, tiiran-2-ilo, tiiran-3-ilo, azetadinilo, azetadin-1-ilo, azetadin-2-ilo, azetadin-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-4-ilo, tietanilo,

tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, tietan-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-4-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-4-ilo, tetrahidrofuran-5-ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotien-4-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo, piperidin-6-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-5-ilo, tetrahidropiran-6-ilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-5-ilo, tetrahidrotiopiran-6-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, piperazin-5-ilo, piperazin-6-ilo, morfolinilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-6-ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-5-ilo, tiomorfolin-6-ilo, oxatiano, oxatian-2-ilo, oxatian-3-ilo, oxatian-5-ilo, oxatian-6-ilo, ditiano, ditian-2-ilo, ditian-3-ilo, ditian-5-ilo, ditian-6-ilo, azepanilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, azepan-5-ilo, azepan-6-ilo, azepan-7-ilo, oxepanilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, oxepan-5-ilo, oxepan-6-ilo, oxepan-7-ilo, tiepanilo, tiepan-2-ilo, tiepan-3-ilo, tiepan-4-ilo, tiepan-5-ilo, tiepan-6-ilo, tiepan-7-ilo, dioxolanilo, dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo, dioxolan-5-ilo, tioxanilo, tioxan-2-ilo, tioxan-3-ilo, tioxan-4-ilo, tioxan-5-ilo, ditiolanilo, ditiolan-2-ilo, ditiolan-4-ilo, ditiolan-5-ilo, pirrolinilo, pirrolin-1-ilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, pirrolin-4-ilo, pirrolin-5-ilo, imidazolinilo, imidazolin-1-ilo, imidazolin-3-ilo, imidazolin-4-ilo, imidazolin-5-ilo, imidazolidinilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolinilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, pirazolin-5-ilo, pirazolidinilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolidin-5-ilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, dihidrofuranildihidropiranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, pirrolidinil-2-ona, piperidinil-3-ona, piperidinil-2-ona, piperidinil-4-ona y 2H-pirrolilo.

El término "aceptable", con respecto a un compuesto, formulación, composición o ingrediente, tal como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

El término "administración" o "administrar" del compuesto objeto, significa proporcionar un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, a un sujeto que necesita tratamiento.

La expresión "enfermedad autoinmune", o "trastorno autoinmune", tal como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades en donde las células atacan de manera incontrolable los tejidos y órganos del propio cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades graves. Los ejemplos no limitantes de enfermedades autoinmunes incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), diabetes melitus de tipo 1 o inmunomediada, glomerulonefritis inmunomediada, esclerodermia, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia grave, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades tiroideas autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, síndrome de goodpasture, miastenia gravis pseudoparalítica, oftalmia simpática, uveítis facogénica, hepatitis agresiva crónica, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Werlof, vitiligo vulgaris, enfermedad de Behcet, enfermedad del colágeno, uveítis, síndrome de Sjogren, miocarditis autoinmunitaria, enfermedades hepáticas autoinmunes, gastritis autoinmune, pénfigo, síndrome de Guillain-Barre y mielopatía asociada a HTLV-1.

El término "vehículo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en el presente documento en las células o los tejidos.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

La expresión "enfermedad dermatológica" o "trastorno dermatológico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno cutáneo. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampollares, colagenosis, eccema por dermatitis por contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, queratosis actínica, carcinoma basocelular y urticaria.

El término "diluyente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir un compuesto descrito en el presente documento antes de su administración. Los diluyentes también pueden usarse para estabilizar los compuestos descritos en el presente documento.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usan en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en el presente documento que se administra, la cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como los divulgados en el presente documento requerida para

proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escalado de dosis.

5 Las expresiones "mejorar" o "que mejora", tal como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar o la potencia o la duración de un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a mejorar el efecto de los agentes terapéuticos, la expresión "que mejora" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, o en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz para mejorar" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico

10 en un sistema deseado.

Las expresiones "fibrosis" o "enfermedad fibrótica", tal como se usan en el presente documento, se refieren a afecciones que siguen a la inflamación aguda o crónica y están asociadas con la acumulación anormal de células y/o colágeno e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón o piel e incluyen trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

15

La expresión "enfermedad o trastornos inflamatorios", tal como se usa en el presente documento, se refiere a las enfermedades o afecciones que se caracterizan por una o más señales de dolor (*dolor*, a partir de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (*calor*, a partir de vasodilatación), enrojecimiento (*rubor*, a partir de la vasodilatación y el flujo sanguíneo aumentado), hinchazón (*tumor*, a partir de entrada excesiva o salida restringida de fluido) y pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación adopta muchas formas e incluye, pero sin limitación, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerante. Otros trastornos inflamatorios incluyen, sin estar limitados a aquellos que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); tracto intestinal (enfermedad.); piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso diseminado).

20

25

30

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o una enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

35

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en este documento. Dichos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseados o interactuar de una manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en que están contenidos.

40

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289- 1329). Excepto en la medida en la que un vehículo convencional cualquiera sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad y las propiedades biológicas de los compuestos descritos en el presente documento.

50

Las expresiones "combinación" o "combinación farmacéutica", tal como se usan en el presente documento, significan un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto mezcladas como no mezcladas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

55

60

Las expresiones "composición" o "composición farmacéutica", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una mezcla de al menos un compuesto, tal como los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II)

65

proporcionados en el presente documento, con al menos uno y opcionalmente más de uno de otros componentes químicos farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

5 La expresión "enfermedad respiratoria", tal como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero sin limitación, asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma grave agudo, asma crónica, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por
10 ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de aparición en la niñez, asma de aparición en el adulto, asma por tos, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

15 El término "sujeto" o "paciente", tal como se usa en el presente documento, abarca a mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, chimpancés, simios, monos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de animales que no son mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. Con frecuencia el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser humano que ha sido diagnosticado como con necesidad de tratamiento para una enfermedad o
20 trastorno divulgado en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, un sujeto se encuentra "con necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida de tal tratamiento.

25 La expresión "inhibidor de c-kit", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la cinasa c-kit.

La expresión "enfermedad o trastorno asociado con actividad c-kit", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier estado de enfermedad asociado con una cinasa c-kit. Dichas enfermedades o trastornos incluyen,
30 pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades fibróticas, una enfermedad dermatológica, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes, tales como, a modo de ejemplo únicamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión pulmonar primaria (PPH),
35 dermatosis, diabetes, diabetes tipo I y diabetes tipo II.

La expresión "inhibidor de PDGFR", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la cinasa PDGFR.

40 La expresión "enfermedad o trastorno asociado con actividad PDGFR", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier estado de enfermedad asociado con una cinasa PDGFR. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes, tales como, a modo de ejemplo únicamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino
45 (IBD), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, hipertensión arterial pulmonar y diabetes.

La expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir de un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un
50 centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla
55 "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la
60 dirección (dextro o levógira) en la que pueden rotar el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

65 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente divulgación, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto de la presente divulgación que provocará la

respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retardar o retrasar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR o (ii) asociada con actividad de cinasa c-kit o de cinasa c-kit y PDGFR o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de cinasa c-kit o cinasas c-kit y PDGFR; o (2) reduciendo o inhibiendo la actividad de la cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR; o (3) reduciendo o inhibiendo la expresión de la cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a una célula o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para al menos reducir o inhibir parcialmente la actividad de la cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de la cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", tal como se usan en el presente documento, se refieren a métodos para aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección de forma profiláctica y/o terapéutica.

Además, tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Los nombres de los compuestos proporcionados en el presente documento se obtuvieron usando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem versión 5.3.1 (ChemAxon).

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "compuestos de la presente divulgación" o "compuestos proporcionados en el presente documento" se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) y a subfórmulas de los mismos (tal como fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb),) y sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos. Los compuestos de la presente divulgación comprenden además polimorfos de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) (o subfórmulas de las mismas) y sus sales.

Como se usa en el presente documento, el término "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, simplemente tiene la intención de iluminar mejor la divulgación y no plantea una limitación al alcance de la invención por lo demás reivindicada.

En el presente documento se describen varias realizaciones enumeradas. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

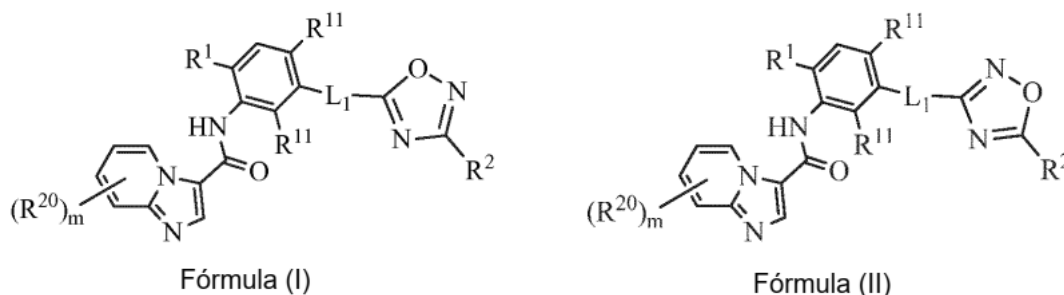
Descripción de las realizaciones preferidas

En el presente documento se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos y e isómeros de los mismos, que son inhibidores de c-kit cinasa o c-kit y PDGFR cinasas. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50PDGFR}/CI_{50c-kit}$) en el intervalo de 750 a 1000. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50PDGFR}/CI_{50c-kit}$) en el intervalo de 500 a 750. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50PDGFR}/CI_{50c-kit}$) en el intervalo de 250 a 500. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50PDGFR}/CI_{50c-kit}$) en el intervalo de 100 a 250. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR

frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 75 a 100. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 50 a 75. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 25 a 50. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 10 a 25. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 7,5 a 10. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 5 a 7,5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 2,5 a 5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 1 a 2,5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una proporción de CI_{50} para la inhibición de PDGFR frente a la CI_{50} para la inhibición de c-kit ($CI_{50\text{ PDGFR}}/CI_{50\text{c-kit}}$) en el intervalo de 0,95 a 2,5.

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

La cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR, inhibidores de la presente divulgación son compuestos que tienen la estructura de fórmula (I) o fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde:

- 30 m es 1 y R^{20} se selecciona entre H, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , deuterio, alquilo C_1-C_6 deuterado, $-CN$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(O)R^4$, R^{10} , $-(CR^{9_2})_nR^{10}$, $-((CR^{9_2})_nO)_tR^4$, $-(CR^{9_2})_nO(CR^{9_2})_nR^7$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-(CR^{9_2})_nCN$;
 o m es 4 y R^{20} es deuterio;
 R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 y halo;
 35 cada R_{11} se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C_1-C_6 ;
 L_1 es un enlace, $-NH-$ o $-C(O)NH-$;
 L_2 es $-(CR^{9_2})_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^{9_2})_nO-$, $-NH-$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)-$ o $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)O-$;
 R^2 es R^3 o L_2R^3 ;
 40 R^3 se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R^3 está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C_1-C_6 , $-CN$, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4S(=O)R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8 , $-(CR^{9_2})_nR^8$, alcoxi C_1-C_6 deuterado, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^{9_2})_nOR^4$, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C_1-C_6 , un dioxano espiroenlazado, un tetrahydrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C_1 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OR^4$ y R^8 ;
 55 cada R^4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;
 R^5 es un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2

heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;

5 R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

15 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

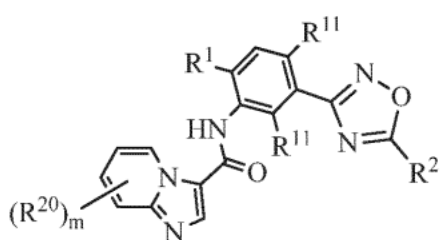
20 R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

25 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ [Me], -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

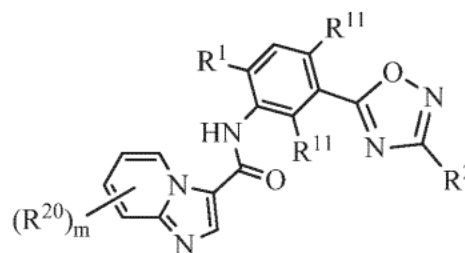
t es 1,2 o 3 y

35 cada n se selecciona independientemente entre 1,2, 3 y 4.

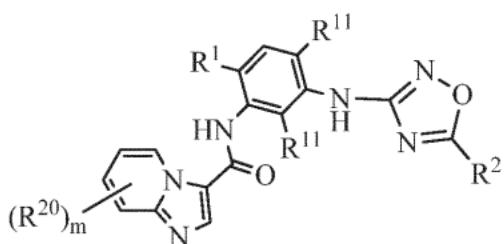
En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo, el compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb):



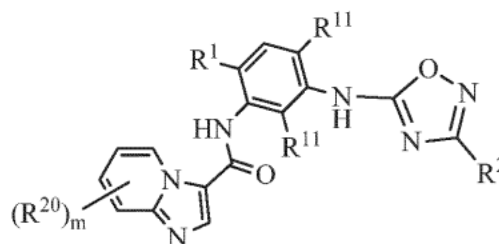
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

40

en donde:

m es 1 y R²⁰ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, deuterio, alquilo C₁-

C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -(CR⁹)_nO, -(CR⁹)_nR⁴, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN;

o m e s 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;

5 cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;

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

R² es R³ o L₂R³;

10 R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos

independientemente seleccionados entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre haloalquilo C₁-C₆, -CN,

15 haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano

espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahydrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado,

20 un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OR⁴ y R⁸;

25 cada R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N u O o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con de 1 a 3

30 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre -NR⁴C(O)OR⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nOR⁴;

35 cada R⁷ se selecciona independientemente entre haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con

de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo

de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

40 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros

45 sustituido de R⁸ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴; cada R⁹ se selecciona

independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

50 R¹⁰ se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin

55 sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2

heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4

60 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R¹⁰ está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆

[Me], -(C(R⁹)₂)_nOR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵, -(C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴ y -S(O)₂R⁴;

65 t es 1, 2 o 3 y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.

Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de dichos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas de los compuestos sin marcar así como formas marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son

reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La divulgación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacciones (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o representación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta divulgación se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la divulgación, es decir compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno deben ser capaces de formar cocristales con formadores adecuados de cocristales. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristal. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión o contacto en solución de los compuestos de fórmula (I) con el formador de co-cristal en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales formados de este modo. Los formadores de co-cristal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la divulgación describe además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II).

Procesos para fabricar compuestos de fórmula (I) o fórmula (II)

Los procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se describen en los ejemplos, *infra*. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se deseen en el producto final, pueden protegerse para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (véase por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991).

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) proporcionados en el presente documento se preparan en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o un ácido inorgánico apropiado, farmacéuticamente aceptable o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. En otras realizaciones, se prepara una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de una base orgánica o una base inorgánica apropiada, farmacéuticamente aceptable o un reactivo de intercambio iónico adecuado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible.

Como alternativa, se preparan las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) usando sales de los materiales de partida o los intermedios. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) están en la forma de otras sales, incluyendo, pero sin limitación, oxalatos y trifluoroacetatos. En ciertas realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Dichas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II)

incluyen, pero sin limitación, un bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilatio, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, etanodisulfonato, alcanforsulfonato, clorteofilonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato), sal de hexanoato, 5 bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hipurato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactobionato, laurilsulfato, malato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, napsilato, 2-napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, piroglutamato, sacarato, estearato, sulfosalicilato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y sales de 10 xinofoato.

El ácido orgánico o los ácidos inorgánicos usados para formar ciertas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) incluyen, pero sin limitación, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido cítrico, 15 ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, tal como ácido 2-naftalenosulfónico o ácido hexanoico.

Dichas sales de adición de base farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) incluyen, pero sin limitación, sales de amonio, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, cobre, dietilamina, diolamina, glicina, isopropilamina, colinato, dietanolamina, piperazina, hierro, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, 20 plata, sodio, trometamina y cinc.

Las bases orgánicas o inorgánicas usadas para formar ciertas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) incluyen, pero sin limitación, sales obtenidas a partir de sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica o sales derivadas de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, 25 resinas de intercambio iónico básicas y similares.

En ciertas realizaciones, las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) descritas en el presente documento se preparan a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de 30 ácido se convierte en la base libre correspondiente tratando con una base adecuada (solamente a modo de ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, a hidróxido sódico y similares). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en forma de sal de adición de base se convierte en el ácido libre correspondiente tratando con un ácido adecuado (solamente a modo de ejemplo, ácido clorhídrico).

Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 40 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en forma no oxidada se preparan a partir de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) tratando con un agente reductor (solamente a modo de 45 ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (solamente a modo de ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) de 0 a 80 °C.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se preparan en forma de derivados protegidos usando métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999. 50

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se preparan o forman como solvatos (por ejemplo, hidratos). En ciertas realizaciones, los hidratos de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se preparan por recristalización en una mezcla disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol. 55

Además, los compuestos de la presente divulgación, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente divulgación pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la divulgación abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente divulgación (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas disolventes. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, 60 por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es

agua.

Los compuestos de la presente divulgación, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

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

15 Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

20 Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico, por lo tanto, se puede emplear para resolver los compuestos de la presente divulgación en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-0,0'-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se preparan como sus estereoisómeros individuales. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se realiza usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y se separan fácilmente aprovechando estas similitudes. En ciertas realizaciones, los diastereómeros se separan por cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias de solubilidad. Después, se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio analítico que no dé como resultado racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de sus mezclas racémicas en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981.

50 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la divulgación pueden separarse en los isómeros individuales de una manera conocida por los expertos en la técnica; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, repartiendo entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida a media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

55 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, ciertas realizaciones de los compuestos de la presente divulgación están presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. Se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

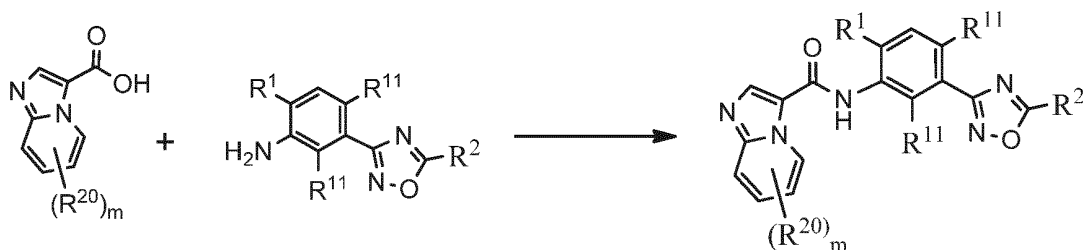
65 Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se fabrican mediante procesos descritos en el presente documento y

como se ilustra en los ejemplos. Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re) cristalización y similares. La divulgación se refiere también a aquellas formas de los procesos en los que un compuesto obtenible en forma de un intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se llevan a cabo las restantes etapas del proceso o en las que un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se usa en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la divulgación se produce en las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente *in situ*. Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente divulgación están disponibles en el comercio o se pueden producir por métodos sintéticos orgánicos conocidos por un experto habitual en la técnica.

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

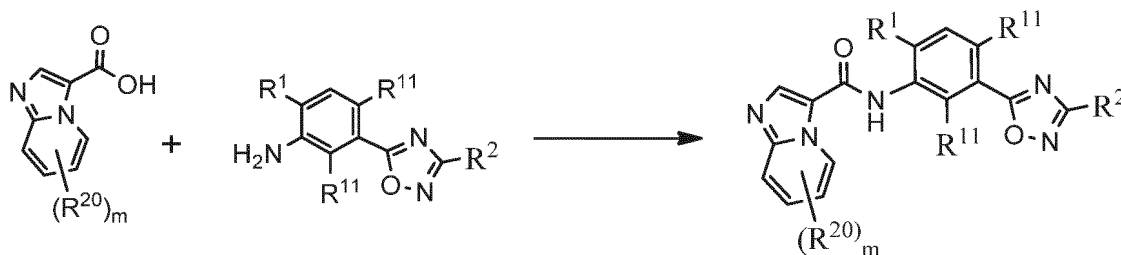
El esquema (I) ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula (I) mediante acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. Únicamente a modo de ejemplo, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

Esquema (I)



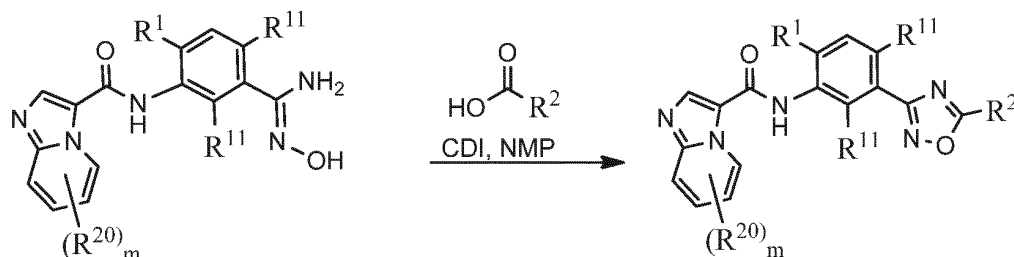
El esquema (II) ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (II) mediante acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. Únicamente a modo de ejemplo, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

Esquema (II)



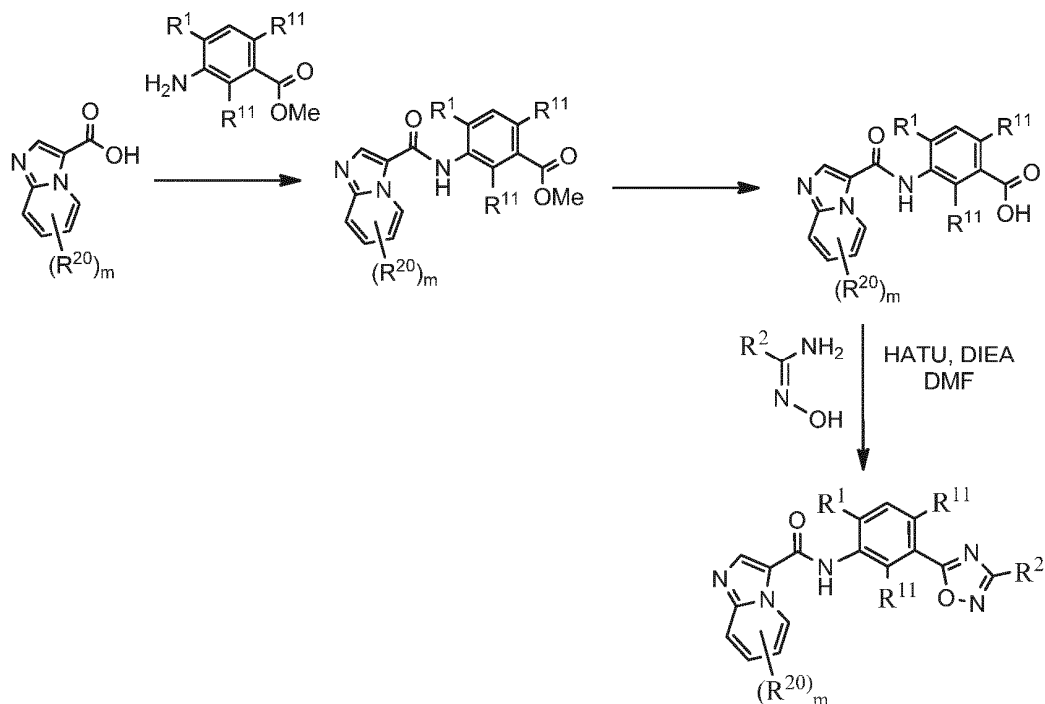
El esquema (III) ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (I) mediante la formación del oxadiazol a partir de la N'-hidroxiformimidamida correspondiente y ácido carboxílico.

Esquema (III)



El esquema (IV) ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (II) mediante la formación del oxadiazol a partir de la N'-hidroxiformimidamida correspondiente y ácido carboxílico.

Esquema (IV)



- 5 Los ejemplos proporcionados en el presente documento se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) proporcionados en el presente documento y la preparación de dichos compuestos.

Farmacología y utilidad

- 10 Las proteína tirosina cinasas (PTK) desempeñan una función central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Las proteínas cinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, por el que las cinasas unen covalentemente grupos fosfato a proteínas o a dianas lipídicas en respuesta a una diversidad de señales extracelulares. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, eventos del ciclo celular, tensión ambiental y tensión nutricional. Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, migración, diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.
- 15
- 20 Muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anormales desencadenadas por acontecimientos mediados por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.
- 25 Los ejemplos de proteína tirosina cinasas incluyen, aunque no de forma limitativa,

- (a) tirosina cinasas tales como Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (csk cinasa homóloga), CSK (cinasa de Src en C-terminal), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/RIK, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-I o c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 o Tek), VEGFR1 (también FLT-1), VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, PYK2, ALK (cinasa del linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer o EPHB4 (también EPHB4-1), y
- 30 (b) y serina/treonina cinasas tales como Aurora, c-RAF, SGK, MAP cinasas (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.), SAPK2 α , SAPK2 β , Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (cinasas de punto de control), CKI, CK2, Erk, IKK-I (también IKK- α o CHUK), IKK-2 (también IKK- β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B, y C), CDK (1-10), PKC (incluidos todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluidos todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3 o AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1-2 (también COT).
- 35
- 40

La fosforilación modula o regula una variedad de procesos celulares como la proliferación, crecimiento,

diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad PTK anómala o excesiva en muchos estados de enfermedad que incluyen, aunque sin limitación, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades resultantes de una activación inapropiada del sistema inmunitario y enfermedades que son resultado de una activación inapropiada de los sistemas nerviosos. Las enfermedades específicas y las condiciones de la enfermedad incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos autoinmunes, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, retinopatía diabética, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, artrosis, artritis reumatoide, invasión del líquido sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía del prematuro, hemangiomas infantiles, cáncer pulmonar no microcítico, de vejiga y de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad autoinmunitaria, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades óseas, rechazo de trasplantes o de trasplantes de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, enfermedades o trastornos proliferativos y de diferenciación de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o afecciones relacionadas con el daño a los nervios y degeneración de los axones posterior a una lesión del cerebro o la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones víricas, cardiopatía, enfermedades de los pulmones o pulmonares o enfermedades del riñón o renales y bronquitis.

Las tirosina cinasas se pueden clasificar en términos generales como proteínas de tipo tirosina cinasas de tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelular) o de tipo no receptor (que son totalmente intracelulares). Las tirosina cinasas transfieren el fosfato terminal de ATP a los restos de tirosina de las proteínas activando o inactivando las vías de transducción de señales. La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas (actividad anómala de la proteína tirosina cinasa), por ejemplo por sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular descontrolado. Muchas de las proteínas tirosina cinasas, si se ha descubierto que una tirosina cinasa receptora o no receptora está involucrada en las vías de señalización celular involucradas en numerosas condiciones patológicas, incluyendo, aunque sin limitación, inmunomodulación, inflamación o trastornos proliferativos como el cáncer.

c-Kit

Los mastocitos son elementos tisulares que provienen de un subconjunto particular de células madre hematopoyéticas que expresan antígenos de CD34, c-kit y CD13. Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no solo con respecto a la ubicación y estructura del tejido, sino también a nivel funcional e histoquímico. Los progenitores de mastocitos inmaduros circulan en el torrente sanguíneo y se diferencian en varios tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación están bajo la influencia de las citocinas, uno de importancia es el factor de células madre (SCF, del inglés *Stem Cell Factor*), también denominado ligando c-Kit, factor de acero o factor de crecimiento de mastocitos. El receptor del factor de células madre está codificado por el protooncogén, c-kit, que se expresa en células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales, células intersticiales de Cajal (ICC), y algunos tumores humanos, y también se expresa por células no hematopoyéticas.

El factor de células madre (SCF), también conocido como ligando *c-kit*, es el principal factor regulador del crecimiento y la función de los mastocitos humanos. El receptor de SCF, el receptor c-kit, es una proteína tirosina cinasa receptora transmembrana de tipo III que inicia el crecimiento celular y las cascadas de transducción de señales de proliferación en respuesta a la unión de SCF. La unión del receptor c-kit por SCF induce su dimerización seguida de su transforilación, lo que lleva al reclutamiento y a la activación de varios sustratos intracitoplasmáticos. Estos sustratos activados inducen múltiples vías de señalización intracelular responsables de la proliferación y activación celular. Se sabe que estas proteínas están involucradas en muchos mecanismos celulares, que en caso de interrupción, llevan a trastornos como la proliferación y migración celular anómala, así como a inflamación.

La relación entre los mastocitos, las SCF y el receptor c-kit se trata en las siguientes referencias: Huang, E. et al., "The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus", *Cell*, 63, 225-233, 1990; Zsebo, K.M. et al., "Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor", *Cell*, 63, 213-224, 1990; Zhang, S. et al., "Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts", *J. Pathol.*, 180, 95-10, 1996; Zhang, S. et al., "Human mast cells express stem cell factor", *J. Pathol.*, 186, 59-66, 1998; Kassel, O. et al., "Up and down-regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture", *Mol. Pharmacol.*, 54, 1073-1079, 1998; Kassel, O. et al., "Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor", *Eur. Respir. J.*, 13, 951-954, 1999; Kassel, O. et al., "The Stem Cell Factor, Stem cell factor, its Properties and Potential Role in the Airways", *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 14, 227-288, 2001; de Paulis, A. et al., "Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells", *J. Immunol.*, 163, 2799-2808, 1999; Mol, C.D. et al., "Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation", *J. Biol. Chem.*, 278, 31461-31464, 2003; Iemura, A. et al., "The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis", *Am. J. Pathol.*, 144, 321-328, 1994; Nilsson, G. et al., "Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells", *J. Immunol.*, 153, 3717-3723, 1994; Meiningner, C.J. et al., "The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant", *Blood*, 79, 958-963, 1992, y Kinashi, T. et al.,

"Steel factor and c-kit regulate cell- matrix adhesion", Blood, 83, 1033-1038, 1994.

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

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

Además, la activación de mastocitos induce diversas respuestas efectoras, tales como la secreción de mediadores alérgicos, proteasas, quimiocinas como MCP-1 y RANTES, leucotrienos, prostaglandinas y neurotrofinas; e inducción de la transcripción del gen de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α y GM-CSF). Estos mediadores contribuyen a crear el fenotipo asmático por sus efectos sobre las células endoteliales, las células de músculo liso y los fibroblastos y en matriz extracelular, y reclutando otras células inflamatorias.

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

La activación de los mastocitos por diferentes estímulos como el estrés, traumatismo, infección y neurotransmisores, también participan en la exacerbación del desequilibrio químico que causa los trastornos del SNC. Más específicamente, la desgranulación de mastocitos es estimulada por neurotransmisores comunes como la neurotensina, somatostatina, sustancia P y acetilcolina, por factores de crecimiento o supervivencia, notablemente como NGF. Los mastocitos implicados en la respuesta a dicho estímulo pueden ser mastocitos cerebrales pero también otros mastocitos que liberan el contenido de sus gránulos en el torrente sanguíneo que finalmente llegan a las neuronas sensitivas, motoras o cerebrales. Después de la activación de los mastocitos, los gránulos liberados liberan diversos factores capaces de modular y alterar la neurotransmisión y la supervivencia de las neuronas. Entre tales factores, la serotonina es importante ya que se ha observado un aumento del nivel de serotonina libre en pacientes deprimidos. Como alternativa, el repentino estallido de serotonina puede ser seguido por un período de escasez de serotonina, que lleva a dolor y migraña. Como consecuencia, se cree que los mastocitos exacerbaban de manera autocrina o paracrina la desregulación de la neurotransmisión. Por ejemplo, la ansiedad o la liberación de neurotransmisores inducida por el estrés, como la serotonina, activa los mastocitos, que a su vez liberan el contenido de sus gránulos, contribuyendo aún más al desequilibrio químico en el cerebro que conduce a trastornos del SNC.

Otros mediadores liberados por los mastocitos pueden clasificarse en vasoactivos, nociceptivos, proinflamatorios y otros neurotransmisores. Tomados en conjunto, estos factores son capaces de inducir alteraciones en la actividad de las neuronas, tanto si son neuronas sensitivas, motoras o del SNC. Además, los pacientes afectados por mastocitosis están más propensos a desarrollar trastornos del SNC que la población normal. Esto puede explicarse por la presencia de mutaciones activadoras en el receptor c-kit, que inducen la desgranulación de los mastocitos y una explosión de factores que contribuyen al desequilibrio químico y la alteración de la neurotransmisión.

La activación de mastocitos por diferentes fármacos, incluyendo, aunque sin limitación, derivados salicílicos, derivados de morfina, opioides, heroína, anfetaminas, alcohol, nicotina, analgésicos, anestésicos y ansiolíticos dan como resultado en la desgranulación de los mastocitos, que participan en la exacerbación del desequilibrio químico responsable de la habituación de fármacos y el síndrome de abstinencia. Después de la activación de los mastocitos, los gránulos liberados liberan diversos factores capaces de modular y alterar la neurotransmisión. Entre tales factores está la morfina que está unida o almacenada en gránulos de mastocitos. El humo del tabaco también induce la liberación de mediadores de los mastocitos caninos y modula la producción de prostaglandinas que conducen al asma. Además, los pacientes afectados por mastocitosis tienen más tendencia a desarrollar trastornos por consumo de sustancias que la población normal. Esto puede explicarse por la presencia de mutaciones activadoras en el receptor c-kit, que inducen la desgranulación de los mastocitos y una explosión de factores que contribuyen al desequilibrio químico y la alteración de la neurotransmisión.

También se ha identificado que los mastocitos están involucrados o contribuyen a la dependencia de drogas y los síntomas de abstinencia.

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

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

La actividad del receptor c-kit está regulada en células normales, y la actividad funcional normal de este producto del gen c-kit es importante para el mantenimiento de la hematopoyesis, melanogénesis genotogénesis, y crecimiento y diferenciación de mastocitos normales. La inhibición de la actividad c-kit cinasa reduce el crecimiento y la diferenciación de los mastocitos y, por lo tanto, media las enfermedades y/o afecciones asociadas con los mastocitos, tales como enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), enfermedades respiratorias, enfermedades alérgicas, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea e inflamación de la picadura de insectos, asma bronquial, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, diabetes de tipo I, diabetes tipo II, síndrome del intestino irritable (SII), trastornos del SNC y cistitis intersticial.

Además de su importancia en las actividades fisiológicas celulares normales, la c-kit cinasa juega un papel en los aspectos biológicos de ciertos cánceres humanos, y la actividad no regulada de la c-kit quinasa está implicada en la

patogénesis de los cánceres humanos y en ciertos tipos de tumores. La proliferación del crecimiento de células tumorales mediada por c-kit puede ocurrir por una mutación específica del polipéptido c-kit que da como resultado una activación independiente del ligando o por estimulación autocrina del receptor. En el primer caso, las mutaciones que causan la activación constitutiva de la actividad de c-kit cinasa en ausencia de unión a SCF están implicadas en cánceres humanos malignos, incluyendo tumores de células germinales, tumores de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis.

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

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

El receptor c-kit tiene una homología sustancial con el receptor PDGF y con el receptor CSF-1 (c-Fms).

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

El PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas) es un factor de crecimiento común que desempeña un papel importante tanto en el crecimiento normal como en la proliferación de células patológicas. A modo de ejemplo, como el observado en la carcinogénesis y en enfermedades de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. La familia del factor de crecimiento PDGF consiste en PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C y PDGF-D, que forman homo o heterodímeros (AA, AB, BB, CC, DD) que se unen a los receptores de proteína tirosina cinasa PDGFR- α y PDGFR- β . La dimerización de los factores de crecimiento es un requisito previo para la activación de la cinasa, ya que las formas monoméricas están inactivas. Las dos isoformas del receptor se dimerizan tras la unión, lo que da como resultado tres posibles combinaciones de receptores, PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$ y PDGFR- $\alpha\beta$. El factor de crecimiento AA se une solo a - $\alpha\alpha$, el factor de crecimiento BB puede unirse con - $\alpha\alpha$, - $\beta\beta$ y - $\alpha\beta$, los factores de crecimiento CC y AB interactúan específicamente con - $\alpha\alpha$ y - $\alpha\beta$, y el factor de crecimiento DD se une a - $\beta\beta$. El receptor PDGF juega un papel importante en el mantenimiento, el crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.

Los principales mediadores posteriores de la señalización de PDGFR son las vías Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), PI-3 cinasa y fosfolipasa- γ (PLC γ). Los miembros de la familia MAPK regulan diversas funciones biológicas mediante la fosforilación de moléculas diana (factores de transcripción y otras cinasas) y, por lo tanto, contribuyen a la regulación de procesos celulares como la proliferación, diferenciación, apoptosis e inmunorrespuestas. La activación de PI-3 quinasa generó PIP3 que funciona como un segundo mensajero para activar las tirosina cinasas Btk e Itk, las Ser/Thr cinasas PDK1 y Akt (PKB). La activación de Akt está implicada en la supervivencia, proliferación y crecimiento celular. Después de la activación, el PLC hidroliza su sustrato, Pt-dlns(4,5)P2, y forma dos mensajeros secundarios, diacilglicerol e Ins(1,4,5)P3 que estimula procesos intracelulares como la proliferación, angiogénesis y motilidad celular.

PDGFR se expresa en células madre tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimales y células del músculo liso. Solo la PDGFR- β está implicada en las leucemias mieloides, generalmente como un compañero de translocación con Tel, Proteína de interacción de Huntingtina (HIP1) o Rabaptin5. Las mutaciones de activación en el dominio PDGFR- α cinasa están asociadas con tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) divulgados en el presente documento inhiben la actividad del receptor PDGF (PDGFR α y PDGFR β) y la actividad de la cinasa c-kit y son útiles para el tratamiento de enfermedades, que responden a la inhibición de la quinasa del receptor PDGF. Por lo tanto, ciertos compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores prostáticos, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores del

colon, mama y ovario. Además ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) descritos en el presente documento son útiles para tratar trastornos, tales como trombosis, psoriasis, esclerodermia, fibrosis, asma, enfermedades metabólicas e hipereosinofilia. Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) descritos en el presente documento son también eficaces contra enfermedades asociadas con la migración y la proliferación celular del músculo liso vascular, tales como reestenosis y aterosclerosis.

Los pacientes con bronquiolitis obliterante (OB), rechazo crónico de trasplantes alogénicos de pulmón, a menudo muestran una concentración de PDGF elevada en los fluidos de lavado broncoalveolar. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) descritos en el presente documento exhiben efectos útiles en el tratamiento de trastornos que aparecen como resultado de trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal como bronquiolitis obliterante (OB).

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

Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son inhibidores de la actividad cinasa c-kit o son inhibidores de la actividad cinasa c-kit y PDGFR (α y β). En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son inhibidores de la actividad cinasa c-kit y la actividad cinasa PDGFR (α y β). En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit o las cinasas c-kit y PDGFR (α y/o β), contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, un trastorno alérgico, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, un trastorno relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, enfermedades neurológicas, enfermedades dermatológicas, enfermedad de injerto contra huésped, una condición de dolor, un trastorno neoplásico, una enfermedad cardiovascular y cáncer.

Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), hipertensión pulmonar primaria (PPH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (solamente a modo de ejemplo, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopatía y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (solamente a modo de ejemplo, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica metástasis, dolor relacionado con cáncer, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis ósea, un tumor de mama, renal, de pulmón, de próstata, de páncreas, de colon, de ovario, de tiroides, tumores colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venvulitis cutánea necrotizante, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) proporcionados en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit contribuye a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (solamente a modo de ejemplo, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopatía y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (solamente a modo de ejemplo, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica metástasis, dolor relacionado con cáncer, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis ósea, un tumor de mama, renal, de pulmón, de próstata, de páncreas, de colon, de ovario, de tiroides, tumores colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores

estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la cinasa c-kit y la cinasa PDGFR (α y/o β) contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (solamente a modo de ejemplo, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (solamente a modo de ejemplo, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide crónica metástasis, dolor relacionado con

10
15
20
25

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

30

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas y/o combinaciones descritas en el presente documento se usan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos incluyendo, pero sin limitación, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducido por ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducida por aspirina y NSAID) y asma inducida por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonía intersticial idiopática, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne o estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común e infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

35
40
45

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones descritas en el presente documento se usan en el tratamiento de trastornos dermatológicos que incluyen, pero sin limitación, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de la piel, carcinoma de células basales, queratosis actínica, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema tóxico, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármacos.

50
55

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones descritas en el presente documento se usan en el tratamiento de artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Szary.

60
65

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan en el tratamiento de cáncer incluyendo, pero sin limitación, tumores de próstata, de mama, de pulmón, ovárico, pancreático, de intestino y de colon, de estómago, de piel y de cerebro y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias tumorales y síndromes paraneoplásicos.

En el presente documento se describen compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en la activación de la actividad de la cinasa c-kit o la actividad de las cinasas c-kit y PDGFR (α y/o β) y, por lo tanto, se usan en la prevención o tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de la cinasa c-kit o la actividad de las cinasas c-kit y PDGFR (α y/o β).

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre una enfermedad y/o trastorno asociado con actividad de cinasa c-kit, en donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ya sea en solitario o como parte de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de un sujeto que sufren una enfermedad y/o trastorno asociado con actividad de cinasa c-kit y actividad de cinasa PDGFR (α y/o β), en donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ya sea en solitario o como parte de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

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

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

De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación describe además un método para prevenir o tratar cualquier enfermedad o trastorno descrito anteriormente en un sujeto que necesita dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado. (Véase "Administration and Pharmaceutical Compositions," *infra*).

Administración y composiciones farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos en el presente documento, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces en solitario o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, dichos compuestos y composiciones se administran individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de dichos compuestos y composiciones incluye, pero sin limitación, administración oral, administración rectal, administración transdérmica, parenteral, administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración pulmonar, administración por inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En ciertas realizaciones el método de administración de dichos compuestos y composiciones es administración oral. En otras realizaciones el método de administración de dichos compuestos y composiciones es administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal.

La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de fórmula (I) y de fórmula (II), se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistemáticamente a dosificaciones diarias de desde aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/por kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un

compuesto de fórmula (I) y de fórmula (II), administrada por inhalación, está en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). En otras realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de fórmula (I) y de fórmula (II), administrado por vía oral, está en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosis diaria indicada, en el mamífero superior, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II), administrado de forma conveniente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. En cierta realización, las formas de dosificación unitarias para administración oral comprenden desde aproximadamente 1 hasta 50 mg de un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II).

Otros aspectos de la divulgación describen procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones, dichos procesos incluyen administrar un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, se fabrican por métodos de mezclado, granulado y/o recubrimiento. En otras realizaciones, dichas composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones, dichas composiciones están esterilizadas.

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

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

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

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

Formas de dosificación oral

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por vía oral en forma de formas de dosificación discretas, en donde dichas formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, cápsulas, cápsulas de gelatina, pastillas, comprimidos, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes con sabor, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, pastillas, comprimidos, comprimidos masticables, polvos o gránulos, usados para la administración oral de al menos un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II) se preparan mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II) (principio activo) junto con al menos un excipiente usando técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de los excipientes usados en las formas de dosificación orales descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, aromas, conservantes y edulcorantes.

Los ejemplos no limitantes de dichos aglutinantes incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (solamente a modo de ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa and celulosa microcristalina), silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de dichas cargas incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvos), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento está presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o la forma de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de dichos disgregantes incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros algins, otras celulosas, gomas y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de disgregante usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, mientras que en otras realizaciones la cantidad es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los ejemplos no limitantes de dichos lubricantes incluyen, pero sin limitación, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (solamente a modo de ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricantes usados en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de dichos diluyentes incluyen, pero sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, los comprimidos y cápsulas se preparan mezclando de manera uniforme al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) (principios activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después moldeando el producto en la presentación deseada si es necesario. En ciertas realizaciones, los comprimidos se preparan por compresión. En otras realizaciones, los comprimidos se preparan por moldeo.

En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administra de forma oral como una forma de liberación de dosificación controlada. Dichas formas de dosificación se usan para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II). La liberación controlada se obtiene usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, las formas de liberación de dosificación controlada se usan para extender la actividad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), reducir la frecuencia de dosificación e incrementar el cumplimiento del paciente.

La administración de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en forma de fluidos tales como soluciones, jarabes y elixires se preparan en formas de dosificación unitarias de manera que una cantidad dada de solución, jarabes o elixires contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Los ejemplos no limitantes de excipientes utilizados como fluidos orales para administración oral incluyen, pero sin limitación, solubilizantes, emulsionantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de solubilizantes y emulsificantes incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes de isoesterarilo etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol. Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen, pero sin limitación, benzoato sódico. Los ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes incluyen, pero sin limitación, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación parenteral

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o

fórmula (II) se administran por vía parenteral por varias vías que incluyen, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial.

5 Dichas formas de dosificación parenteral se administran en forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles) y emulsiones. Los vehículos usados en dichas formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e Inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

15 Formas de dosificación transdérmica

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran de forma transdérmica. Dichas formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). Únicamente a modo de ejemplo, dichos dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel. En otras realizaciones, se usan formulaciones de matriz transdérmica.

25 Las formulaciones de administración transdérmica de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), un vehículo y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero sin limitación, disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar a atravesar la piel del huésped, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y combinaciones de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, dichos sistemas de administración transdérmica incluyen potenciadores de la penetración para ayudar a la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) al tejido. Dichos potenciadores de la penetración incluyen, pero sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles en agua o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

40 En otras realizaciones, el pH de dichas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación transdérmicas, o del tejido al cual la composición farmacéutica o la forma de dosificación se aplica, se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II). En otras realizaciones, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se ajustan para mejorar el suministro. En otras realizaciones, se añaden compuestos tales como estearatos para alterar de forma ventajosa la hidrofilia o la lipofilia de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) para mejorar la administración. En ciertas realizaciones, dichos estearatos sirven como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se usan para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por vía transdérmica desde un parche mediante iontoforesis.

55 Formas de dosificación tópicas

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

65 Dichas formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo y opcionalmente al menos un diluyente. Dichos vehículos y diluyentes incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, dichas formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar a la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) al tejido. Dichos potenciadores de la penetración incluyen, pero sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles en agua o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración por inhalación

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por inhalación. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente ya sea inhalada a través de la boca o por las fosas nasales. Las formas de dosificación para administración por inhalación se formulan como composiciones en aerosoles, polvos secos, suspensiones o soluciones. Las composiciones en polvos secos contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los polvos secos incluyen, pero sin limitación, lactosa, almidón, manitol y monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. En ciertas realizaciones, el polvo finamente dividido se prepara por micronización y molienda, en donde el compuesto de tamaño reducido (micronizado) se define por un valor D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros.

Las formulaciones en aerosol para administración por inhalación comprenden una solución o una suspensión fina de al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) en un disolvente/propelente acuoso o no acuoso, farmacéuticamente aceptable. Los propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Entre los propelentes representativos se incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Además, dichas composiciones farmacéuticas opcionalmente comprenden una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón y opcionalmente, un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio. El aerosol también puede contener opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

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

En consecuencia, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica en aerosol que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno en forma de propelente, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un codisolvente. En ciertas realizaciones, en dicha formulación farmacéutica en aerosol el propelente se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, las suspensiones y soluciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulados para administración por inhalación, se administran mediante un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para nebulización es un líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, (solamente a modo de ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o mezclas de los mismos). Las soluciones salinas utilizan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica tras la administración. Dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales de halógeno de metales alcalinos o amonio o ácidos orgánicos (solamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico). Dichas suspensiones opcionalmente contienen otros excipientes farmacéuticamente aceptables proporcionados en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se administran directamente al pulmón mediante inhalación usando un inhalador de dosis medida ("MDI"), que utilizan recipientes que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo de inhalación de polvo seco (DPI) que usa una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un contenedor, que después es inhalado por el paciente. En ciertas realizaciones, las cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se formulan conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y una base en polvo tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se suministran al pulmón usando un dispositivo de pulverización de líquido, en donde dicho dispositivo usa orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco líquidas, que pueden inhalarse

directamente dentro del pulmón. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se administran al pulmón usando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol de formulaciones de fármaco líquidas usando energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser inhaladas con facilidad. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) se suministran al pulmón usando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") en donde dicho dispositivo de aerosol EHD usa energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármaco líquidas.

En ciertas realizaciones, la proporción de fórmula (I) o fórmula (II) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usada en polvos para inhalación o insuflación está en el intervalo de 0,1 a 10 %. En otras realizaciones, la proporción de fórmula (I) o fórmula (II) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usada en polvos para inhalación o insuflación está en el intervalo de 0,1 a 5 %. En ciertas realizaciones, las formulaciones en aerosol contienen de 20 µg a 10 mg de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), mientras que, en otras realizaciones, las formulaciones en aerosol contienen de 20 µg a 2000 µg de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). En ciertas realizaciones, las formulaciones en aerosol contienen de 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administra una vez al día mediante administración por inhalación, mientras que en otras realizaciones un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administra varias veces al día mediante administración por inhalación. Únicamente a modo de ejemplo, dichas dosificaciones diarias múltiples suceden 2, 3, 4 u 8 veces al día, dando, por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descritos en el presente documento, también contienen uno o más potenciadores de la absorción. En ciertas realizaciones, dichos potenciadores de la absorción incluyen, pero sin limitación, glicocolato de sodio, caprato sódico, N-lauril-β-D-maltopiranosido, EDTA y micelas mixtas.

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por vía intranasal. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos. Las formulaciones acuosas para administración al pulmón o la nariz incluyen opcionalmente excipientes convencionales como los proporcionados en el presente documento, tales como agentes tamponadores, agentes de modificación de la tonicidad y similares.

Administración rectal

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, pomadas, cremas espumas rectales o geles rectales. En ciertas realizaciones dichos supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran oftálmicamente en forma de gotas para los ojos. Dichas formulaciones son formulaciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Administración ótica

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se administran por vía ótica en forma de gotas para el oído. Dichas formulaciones son formulaciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Administración en depósito

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) se formulan como una preparación en depósito. Dichas formulaciones se administran mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, dichas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

Tratamiento combinado

En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) descrito en el presente documento, se administra en solitario (sin otro agente terapéutico) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad cinasa c-kit.

administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), concurrentemente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad cinasa c-kit y actividad cinasa PDGFR (α y/o β).

5 En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y el o los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma aditiva. En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o unas sales farmacéuticamente aceptables, solvatos
10 farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), el derivado N-óxido de los mismos y el o los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica.

Los agentes terapéuticos adicionales usados junto con al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero sin limitación, agentes
15 antieméticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, inhibidores de topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes antiinvasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antineoplásicos y moduladores del receptor de tipo toll.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa junto con un segundo agente terapéutico para tratar asma. En determinadas combinaciones, el segundo agente terapéutico es un broncodilatador, un agente antiinflamatorio, un antagonista de leucotrienos o un bloqueador de IgE.

25 Los agentes antieméticos usados junto con compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida,
30 tetrahidrocannabinoles, tietylperazina, tioproperazina, tropisetron y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios usados junto con compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminófono, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ceterolaco, diclofenaco,
35 ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, amproxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazonea y nimesulida, antagonistas de leucotrieno incluyendo, pero sin limitación, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio y auranoquina, esteroides incluyendo, pero sin limitación, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolono, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucocinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, furoato de mometasona, acetato de parametasona,
45 prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónida de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona y otros agentes antiinflamatorios incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado de los mismos, ácido 5-aminosalicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfipirazona y benzbromarona.

50 Los agentes inmunomoduladores usados en combinación con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina, metotrexato, leflunomida, corticoesteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato de mofetilo, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK-506, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malononitriloamindas (tales como, solamente a modo de ejemplo, leflunamida), moduladores de receptor de linfocitos T y moduladores de receptor de citocinas, péptido miméticos y antibióticos (tales como, solamente a modo de ejemplo, fragmentos de ser humano, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fv, ScFvs, Fab o F(ab)₂ o epítopos de fragmentos de unión), moléculas de ácido nucleico (tales como, solamente a modo de ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido y triples hélices), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores del receptor de linfocitos T incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-receptores de linfocitos T (tal como, solamente a modo de ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (tales como, solamente a modo de ejemplo, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1™ (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (tales como, solamente a modo de ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (tales como, solamente a modo de ejemplo, un inmunocombinado unido a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (tales como, solamente a modo de ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales antiligando-CD40 (tal como, solamente a modo de ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (tales como, solamente a modo de ejemplo, CAMPATH 1H
65

(Ilex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (tales como, solamente a modo de ejemplo, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti-B7 (tales como, solamente a modo de ejemplo, IDEC-114 (IDEC)), inmunoglobulina CTLA4-y moduladores de tipo receptor toll (TLR). Los ejemplos de moduladores de receptor de citocina incluyen, pero sin limitación, receptores de citocina solubles (tales como, solamente a modo de ejemplo, el dominio extracelular de un receptor TNF- α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor IL-1 β o un fragmento del mismo y el dominio extracelular de un receptor IL-6 o un fragmento del mismo), citocinas o fragmentos de las mismas (tales como, solamente a modo de ejemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF), receptor de anticuerpos anticitocina (tales como, solamente a modo de ejemplo, receptor de anticuerpos anti-IFN, receptor de anticuerpos anti-IL-2 (tales como, solamente a modo de ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), receptor de anticuerpos anti-IL-4, receptor de anticuerpos anti-IL-6, receptor de anticuerpos anti-IL-10 y receptor de anticuerpos anti-IL-12), anticuerpos anticitocina (tales como, solamente a modo de ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (tales como, solamente a modo de ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).

Los agentes alquilantes usados junto con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triazenos, melfalán, mecloretamina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, hexametilmelaina, tiotepa, busulfán, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Los antimetabolitos usados junto con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, citarabino, gemcitabina y antifolatos tales como, a modo de ejemplo únicamente, fluoropirimidinas (solamente a modo de ejemplo, 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea.

Los antibióticos antitumorales usados junto con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, antraciclinas, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina.

Los agentes antimetabólicos usados junto con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (solamente a modo de ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (solamente a modo de ejemplo, taxol, paclitaxel y taxotere) e inhibidores de polocinasa.

Los inhibidores de topoisomerasa usados junto con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxina solamente a modo de ejemplo, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína de activación 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofen-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-*terc*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianoftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAYx1005.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un receptor antagonista para leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4) seleccionado entre el grupo que consiste en el fenotiazin-3-Is tal como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro- 245913, iralukast (CGP 45715A) y BAYx7195.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor PDE4, incluyendo, pero sin limitación, cilomilast o roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un antagonista del receptor gastroprotector de histamina tipo 2. En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen combinaciones de un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en el presente documento, con un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente sinpatomimético vasoconstrictor agonista del adenorreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximatazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una inmunoglobulina (Ig), gammaglobulina, preparación Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento incluyen la combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular, incluyendo pero sin limitación, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, ovárico, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o tumor gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos usados en dichas combinaciones son antraciclina, agentes alquilantes (por ejemplo, mitomicina C), alquil sulfonatos, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, análogos de ácido fólico (por ejemplo, inhibidores de la dihidrofolato reductasa tales como metotrexato), análogos de purina, análogos de pirimidina, enzimas, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones e interleucinas. Otros ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos usados en dichas combinaciones son busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodepa, carbocuna, meturedpa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxurea, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, lentinano, lonidamina, mitogazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, sizofiran, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina y vindesina.

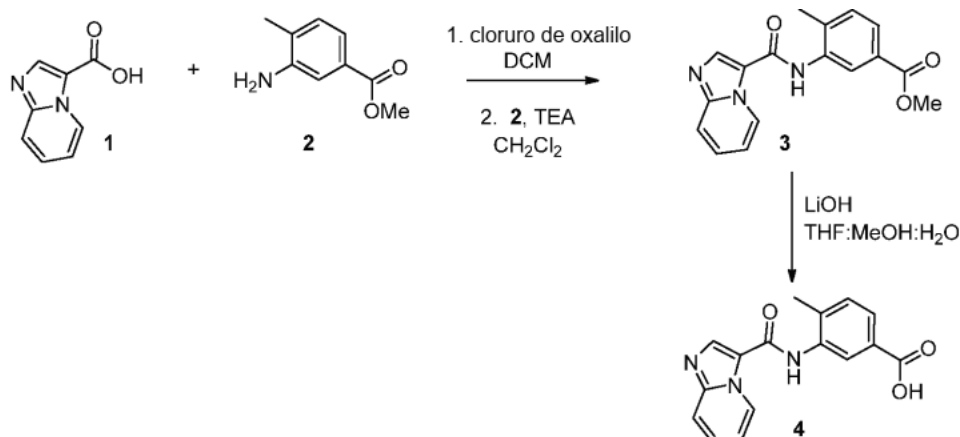
En ciertas realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en el presente documento incluyen la administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y fórmula (II) junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (PAH). Dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa-5, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, bloqueadores de los canales de calcio, terapia de oxígeno, iloprost, sildenafil, tadalafil, digoxina, furosemida, espirolactona, warfarina, epoprostenol, treprostínilo, bosentán y ambrisentán.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecieron para ilustrar, pero no limitar, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) de la presente divulgación y la preparación de dichos compuestos.

Síntesis de intermedios

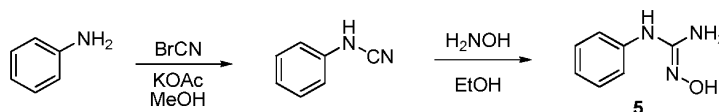
Síntesis de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoico (4)



5 A una suspensión de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1) (4,09 g, 25,3 mmol) en diclorometano (100 ml) y DMF (0,25 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (4,15 ml, 48,0 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta que se detectó conversión completa mediante LCMS. Posteriormente, la reacción se redujo a sequedad y se suspendió en diclorometano (100 ml) y se añadió una solución de 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (2) (4,6 g, 27,9 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (7,1 ml). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). La reacción se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico para eliminar el exceso de anilina y se secó para proporcionar 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoato de metilo (3) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 310,1 (M+1)⁺.

15 A una suspensión de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoato (3) (5,43 g, 17,6 mmol) en THF (225 ml) y MeOH (150 ml) se le añadió LiOH 3 M (17,5 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se redujo en volumen en un evaporador rotatorio para eliminar el THF y el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se neutralizó con HCl (17,5 ml de una solución 3 M). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoico (4) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,0 (s, 1H), 9,45 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). MS *m/z* 296,1 (M+1)⁺.

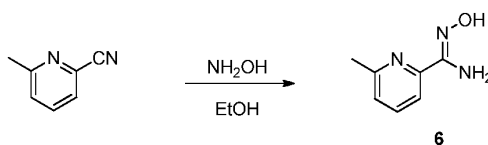
25 Síntesis de 2-hidroxi-1-fenilguanidina (5)



30 A una solución de BrCN (0,11 g, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió KOAc sólido (0,32 g, 3,3 mmol) y una solución de anilina (0,1 ml, 1,1 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se agitó durante 3 horas, después se repartió con agua (15 ml) y diclorometano (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad para proporcionar N-fenilcianamida, que se usó inmediatamente sin purificación.

35 Se disolvió N-fenilcianamida en EtOH (7 ml) y se trató con H₂NOH (1,5 equiv. de una solución ac. al 50 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se redujo a sequedad para proporcionar 2-hidroxi-1-fenilguanidina (5) en forma de un aceite de color amarillo transparente, que se usó sin purificación.

40 Síntesis de N'-hidroxi-6-metilpicolinimidamida (6)

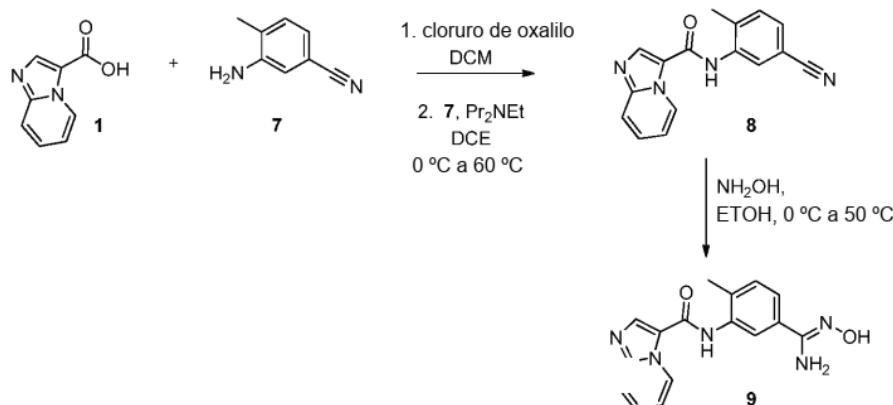


Se disolvió 6-metilpicolinonitrilo (12 mg, 0,1 mmol) en EtOH (0,5 ml) y se trató con NH₂OH (1,5 equiv. de una solución ac al 50 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se redujo a sequedad

para proporcionar N'-hidroxi-6-metilpicolinimidamida (6) en forma de un aceite de color amarillo transparente, que se usó sin purificación.

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

5

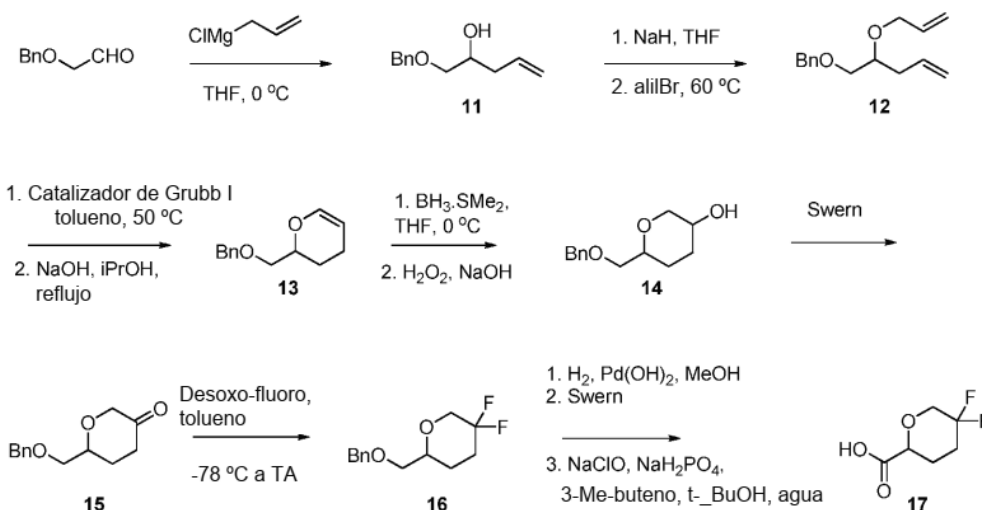


10 A una suspensión de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1) (16,6 g, 102 mmol) en diclorometano (300 ml) y DMF (0,5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (45 ml, 510 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta que se detectó conversión completa mediante LCMS en MeOH. Posteriormente, la reacción se redujo a sequedad y se suspendió en dicloroetano (100 ml) y se añadió a una solución de 3-amino-4-metilbenzonitrilo (7) (15 g, 113 mmol) en dicloroetano (200 ml) y Pr₂NEt (55 ml) a 0 °C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentaron a 50 °C durante otras 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con diclorometano frío. Se obtuvieron aproximadamente 10 g de la N-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida deseada (8). El filtrado se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico para retirar el exceso de anilina y se filtró para proporcionar otro lote de N-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (8) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 277,1 (M+1).

25 A una suspensión en agitación y enfriada (0 °C) de N-(5-ciano-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (8) (10 g, 36,2 mmol) en EtOH (225 ml) se le añadió NH₂OH (6 ml, solución en agua al 50 %). Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 50 °C durante otras 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se almacenó en el frigorífico durante una noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío para proporcionar N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (9) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,40 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H). MS *m/z* 310,1 (M+1)⁺.

30

Síntesis de ácido 5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (17)

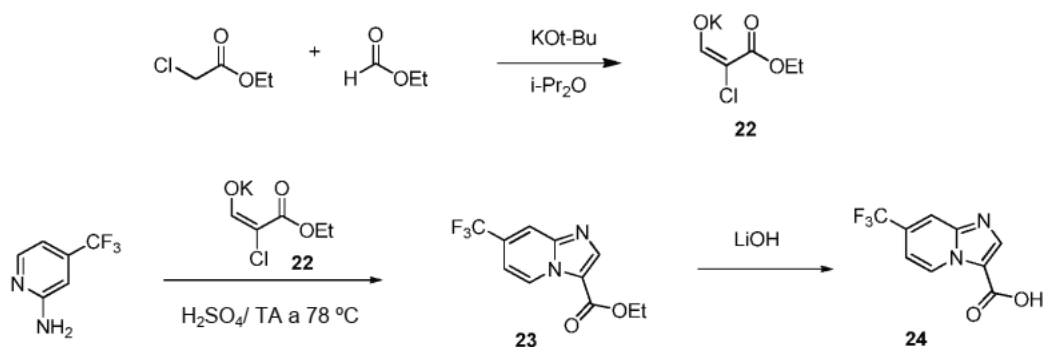


- 5 Se añadió 2-(benciloxi)acetaldehído (5 g, 33,3 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota a una solución en agitación y enfriada de cloruro de alilmagnesio (25 ml, 2 M en THF, 50 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C. Después de la adición, la solución se dejó calentar a 0 °C y se inactivó con solución saturada de NH₄Cl. Después de tratamiento acuoso estándar, el residuo se purificó sobre sílice usando EtOAc y hexano para dar 1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (**11**).
- 10 Se añadió NaH (4,8 g, 120 mmol) en porciones a una solución en agitación de 1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (**11**) (15,3 g, 79,6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora antes de que se enfriara a 0 °C. Se añadió bromuro de alilo (9 ml, 103,5 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado y se trató en condiciones convencionales. El residuo se purificó sobre sílice usando Et₂O y hexano para dar ((2-(aliloxi)pent-4-eniloxi)metil)benzeno (**12**).
- 15 Se añadió benciliden-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio, cloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidin rutenio (IV) - catalizador Grubbs de 1^a generación (0,5 g, 0,54 mmol) en una porción a una solución en agitación de ((2-(aliloxi)pent-4-eniloxi)metil)benzeno (**12**) (4 g, 17,2 mmol) en tolueno (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas antes de añadir isopropanol (18 ml) y NaOH (0,17 g). Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando Et₂O y hexano para dar 2-(benciloximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano (**13**).
- 20 Se añadió lentamente BH₃.SMe₂ (17 ml, 1 M en THF) a una solución en agitación de 2-(benciloximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano (2,87 g, 14,06 mmol) (**13**) en THF (100 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de NaOH 1 M (50 ml) a 0 °C seguido de H₂O₂ (13 ml, al 30 % en agua). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de tratamiento acuoso, el residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para dar 6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ol (**14**).
- 25 Se añadió DMSO (1,15 ml, 16,2 mmol) a una solución en agitación de cloruro de oxalilo (1 ml, 10,8 mmol) en diclorometano (60 ml) a -78 °C. Después de 10 minutos, se añadió una solución de diclorometano de 6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-3-ol (**14**) (1,20 g, 5,40 mmol). La agitación continuó durante una hora, después se añadió trietilamina (3,8 ml, 27 mmol) y se calentó lentamente a 0 °C. La reacción se vertió en solución saturada de NH₄Cl y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (NaSO₄). El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexanos para dar 6-(benciloximetil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (**15**).
- 30 Se añadió Deoxo-Fluor (4,6 ml, 25 mmol) gota a gota a una solución a -78 °C de 6-(benciloximetil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (**15**) (1,1 g, 5,06 mmol) en tolueno (20 ml) en un contenedor de plástico. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O. Después de lavar con salmuera and secar sobre MgSO₄, el residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para dar 2-(benciloximetil)-5,5-difluorotetrahidro-2H-pirano (**16**).
- 35 Se introdujo H₂ (globo) a una mezcla en agitación de Pd(OH)₂/C (0,2 g) y 2-(benciloximetil)-5,5-difluorotetrahidro-2H-pirano (**16**) (1,05 g, 4,3 mmol) en MeOH (20 ml). Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó para dar el producto alcohólico en bruto. El aceite se destiló azeotrópicamente con tolueno para eliminar el agua residual y el producto se usó directamente en la siguiente etapa.
- 40 Se añadió DMSO (0,3 ml, 4,11 mmol) a una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,15 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 °C. Después de 10 minutos, se añadió una solución en diclorometano del alcohol de la etapa anterior (0,33 g, 1,37 mmol). La agitación continuó durante una hora antes de añadir trietilamina (1,0 ml, 6,85 mmol) y después de 10 minutos la reacción se calentó a 0 °C. La reacción se vertió en solución saturada de NH₄Cl y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (NaSO₄). El aldehído en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se usó directamente en la siguiente etapa.
- 45 Se añadió NaClO₂ (0,74 g, 8,22 mmol) en una porción a una mezcla en agitación del aldehído de la etapa anterior (1,37 mmol), 3-metil-2-buteno (2 ml) y NaH₂PO₄ (2,81 g, 20,5 mmol) en agua (10 ml) y f-BuOH (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se repartió con EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para dar ácido 5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (**17**) en forma de un aceite transparente. MS *m/z* 167,1 (M+1)⁺.
- 50 Síntesis de N-(5-(5-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**21**)
- 60



5 A un recipiente se le añadió 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**F39**) (145 mg, 0,3 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y CH₃CN (1 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos. El disolvente se concentró y se situó a alto vacío. El sólido se recogió en agua/acetónitrilo y el pH se ajustó a neutro con una solución acuosa de amonio carbonato y se liofilizó para proporcionar N-(5-(5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**21**) que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 9,66 - 9,64 (m, 1H), 9,42 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 4H), 2,40 (s, 3H). MS *m/z* 375,1 (M+1)⁺.

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



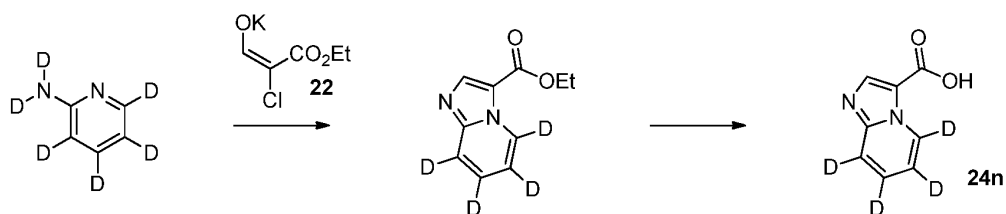
15 Se añadieron 2-cloroacetato de etilo (20 ml, 187 mmol) y formiato de etilo (15,1 ml, 187 mmol) de forma simultánea a una suspensión en agitación y enfriada de *tert*-butóxido de potasio (21,4 g, 188 mmol) en diisopropiléter (300 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión de color amarillo se filtró y el 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (**22**) se secó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

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

30 A una solución en agitación de 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**23**) (100 mg, 0,387 mmol) en THF: MeOH (4:1, 1,5 ml) se le añadió LiOH 2 N (0,25 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después, se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 4-5 con HCl 1 N. El disolvente se concentró parcialmente y la capa acuosa resultante se liofilizó para dar ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H). MS *m/z* 231,2 (M+1)⁺.

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

Síntesis de ácido 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24n**)

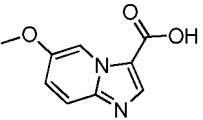
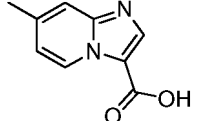
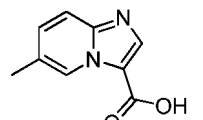
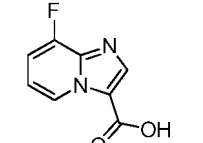
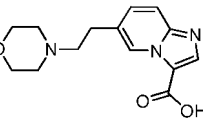
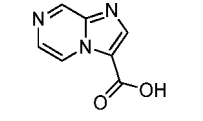
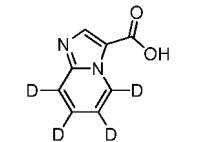
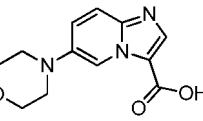
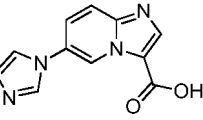
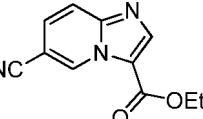


Se suspendieron 2-aminopiridina (D6) (10 g, 99,91 mmol) y 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (**22**) (46,93 g, 250 mmol) en EtOH seco (300 ml) y se añadió H₂SO₄ (6,65 ml, 128,8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas antes de añadir piridina (20 ml) y el reflujo continuó durante una noche. Después, la reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre solución saturada de NaH CO₃ y EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre sílice usando EtOAc/hexano para dar 5,6,7,8-deuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 4,42 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 8,4 Hz, 3H). MS *m/z* 195,1 (M+1)⁺.

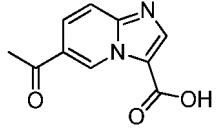
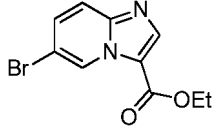
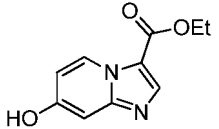
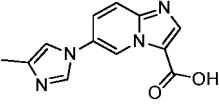
Se añadió LiOH (15,8 g, 377,1 mmol) a una solución en agitación de 5,6,7,8-deuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (18,7 g, 95,3 mmol) en THF (100 ml), MeOH (100 ml) y H₂O (100 ml). Después de 3 horas, el disolvente se evaporó y el sólido se suspendió de nuevo en agua. Se añadió NaHSO₄ (50 g) para neutralizar la solución y el precipitado se filtró. El sólido ácido 5,6,7,8-deuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24 n**) se secó en un horno de vacío y se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,22 (s, 1H). MS *m/z* 167,0 (M+1)⁺.

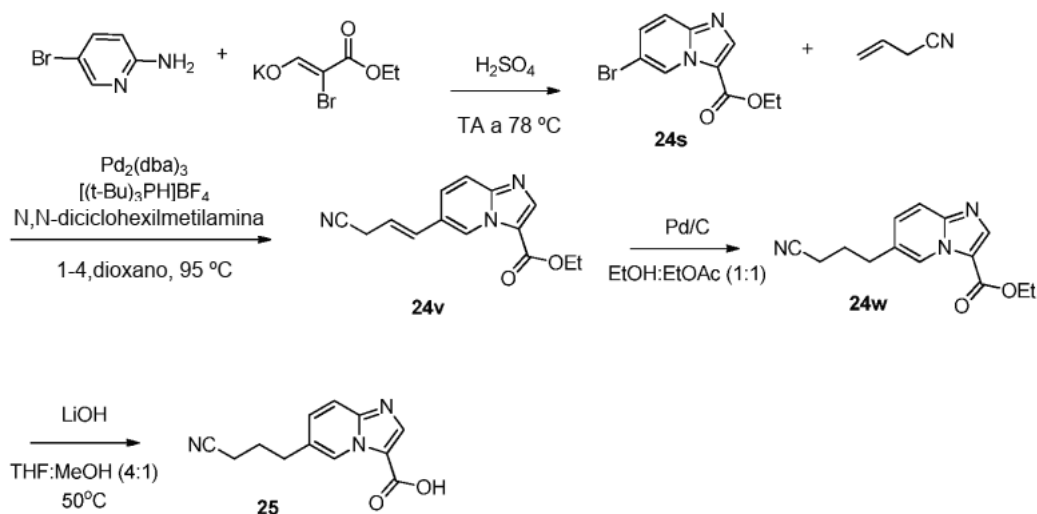
Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
24a		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,64 - 9,62 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H). MS <i>m/z</i> 231,2 (M+1) ⁺ .
24b		MS <i>m/z</i> 181,2 (M+1) ⁺ .
24c		MS <i>m/z</i> 181,2 (M+1) ⁺ .
24d		MS <i>m/z</i> 188,1 (M+1) ⁺ .
24e		MS <i>m/z</i> 188,1 (M+1) ⁺ .
24f		MS <i>m/z</i> 241,0 (M+1) ⁺ .
24 g		MS <i>m/z</i> 270,0 (M+1) ⁺ .

(continuación)

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
24h		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 2,8, 9,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 193,1 (M+1) ⁺ .
24i		MS <i>m/z</i> 177,6 (M+1) ⁺ .
24j		MS <i>m/z</i> 177,6 (M+1) ⁺ .
24k		MS <i>m/z</i> 209,06 (M+1) ⁺ .
24l		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,21 (s, 1 H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,40 - 3,28 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 4H), 2,88 - 2,82 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 276,13 (M+1) ⁺ .
24m		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,29 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 9,15 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H). MS <i>m/z</i> 164,1 (M+1) ⁺ .
24n		MS <i>m/z</i> 167,0 (M+1) ⁺ .
24o		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,79 (s, 1 H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,16 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 248,1 (M+1) ⁺ .
24p		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,69 (dd, <i>J</i> = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H). MS <i>m/z</i> 248,1 (M+1) ⁺ .
24q		MS <i>m/z</i> 216,0 (M+1) ⁺ .

(continuación)

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
24r		MS <i>m/z</i> 205,0 (M+1) ⁺ .
24s		MS <i>m/z</i> 270,0 (M+1) ⁺ .
24t		MS <i>m/z</i> 207,1 (M+1) ⁺ .
24u		MS <i>m/z</i> 243,1 (M+1) ⁺ .

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

5

A una suspensión en agitación de 5-bromopiridin-2-amina (1,2 g, 7,05 mmol) y 2-cloro-3-hidroxiacrilato de etilo, sal potásica (6,6 g, 28,19 mmol) (preparada de una manera similar a la de **22**) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico (751 μ l, 14,10 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El residuo se recogió en agua y el pH se ajustó entre 6-8 con bicarbonato sódico saturado. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El producto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre para producir 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**). MS *m/z* 270,2 (M+1)⁺.

10

15

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

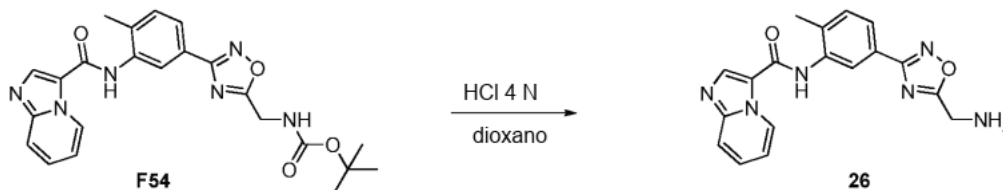
20

A una solución en agitación de 6-(3-cianoprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24v**) (400 mg, 1,57 mmol) en EtOH: EtOAc (1:1, 10 ml) se le añadió Pd/C catalítico (10 % en peso, base húmeda). La reacción se hidrogenó mediante un globo durante una noche, después se filtró a través de celite. El producto en bruto 6-(3-

cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24w**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS m/z 258,4 (M+1)⁺.

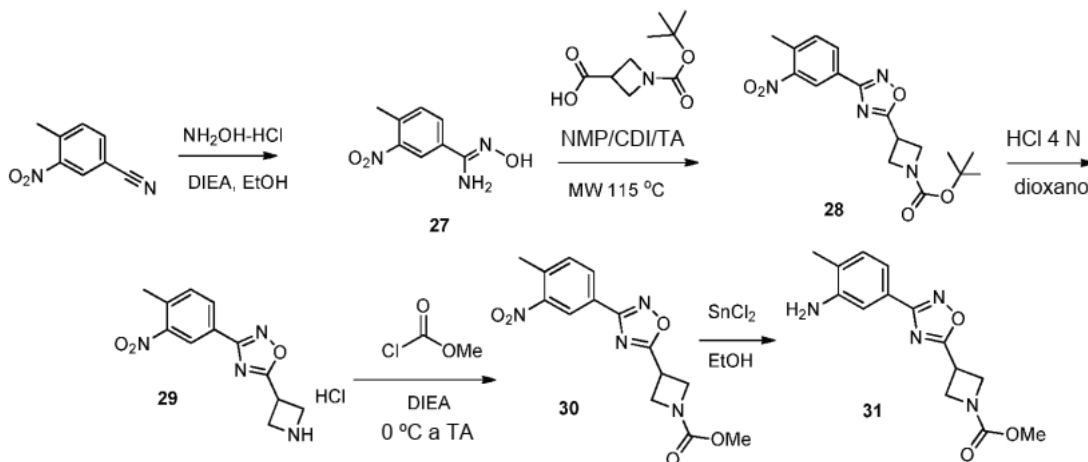
A una solución en agitación de 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24w**) (375 mg, 1,46 mmol) en THF: MeOH (4:1,5 ml) se le añadió LiOH 2 N (500 μ l). La reacción se calentó a 50 °C durante 45 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3-4 con HCl 1 N. El disolvente se concentró parcialmente y el residuo acuoso se liofilizó para producir ácido 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**25**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,21 - 9,19 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H). MS m/z 230,3 (M+1)⁺.

Síntesis de N-(5-(5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**26**)



A una suspensión en agitación de (3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (**F54**) (90 mg, 0,195 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, el disolvente se concentró y el producto en bruto se secó a alto vacío. El producto en bruto N-(5-(5-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**26**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,04 (s, 1 H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 349,4 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**)



Una mezcla en agitación de 4-metil-3-nitrobenzonitrilo (2 g, 12,33 mmol), hidrógeno cloruro de hidroxilamina (1 g, 14,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml, 18,50 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a 78 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se concentró y el producto en bruto se secó a alto vacío. El producto en bruto se recogió en agua y el sólido se recogió por filtración al vacío. El producto en bruto (**27**) se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS m/z 196,3 (M+1)⁺.

A una solución en agitación de ácido boc-azetidín-3-carboxílico (1,9 g, 9,22 mmol) en NMP anhidro (12 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (1,5 g, 9,22 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió N'-hidroxi-4-metil-3-nitrobenzoimidamida (**27**) (1,2 g, 6,1 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. A continuación, la reacción se calentó en el microondas a 115 °C durante 12 minutos. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El producto orgánico se lavó con una mezcla de agua/salmuera seguido de salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró y el producto en bruto 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**28**) se recogió en diclorometano y un mínimo de tetrahidrofurano y se purificó por cromatografía de sílice. MS m/z 361,4 (M+1)⁺.

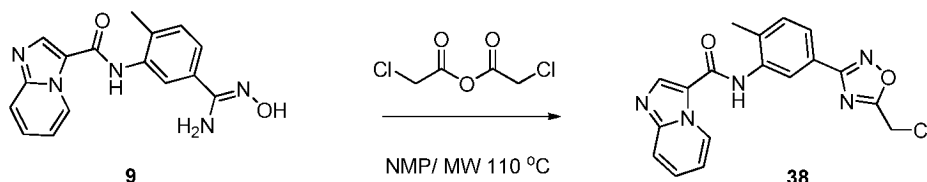
A una suspensión en agitación de 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

(28) (1 g, 2,78 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró y el producto en bruto se secó a alto vacío para producir clorhidrato de 5-(azetidín-3-il)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**29**). MS *m/z* 261,4 (M+1)⁺.

5 A una suspensión en agitación de clorhidrato de 5-(azetidín-3-il)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**29**) (825 mg, 2,78 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,95 mmol) y clorofornato de metilo (215 µl, 2,78 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para producir 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato (**30**). MS *m/z* 425,39 (M+1)⁺.

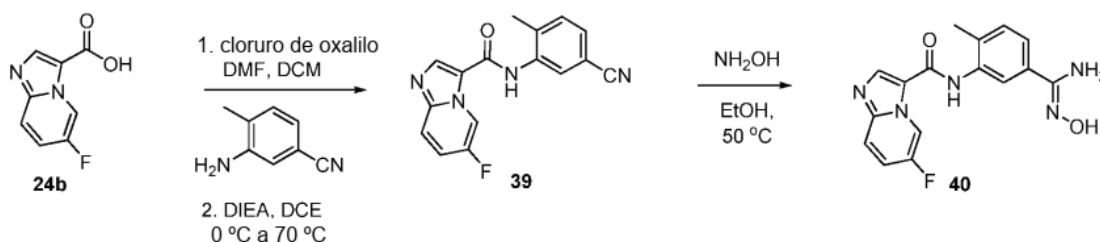
10 A una suspensión en agitación de 3-(3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**30**) (795 mg, 2,50 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió cloruro estanoso dihidrato (2,3 g, 9,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 3 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró parcialmente. El pH se ajustó a un pH ligeramente básico con una solución saturada de bicarbonato sódico. La suspensión de color blanco resultante se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo. El resto acuoso se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró para dar 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS *m/z* 289,12 (M+1)⁺.

20 Síntesis de N-(5-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**38**)



25 Una mezcla de N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (500 mg, 1,62 mmol) y anhídrido 2-cloroacético (553 mg, 3,23 mmol) en NMP anhidro (10 ml) se calentó en el microondas a 110 °C durante 12 minutos. El producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto orgánico se lavó con una mezcla de agua/salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para producir N-(5-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**38**). MS *m/z* 378,9 (M+1)⁺.

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

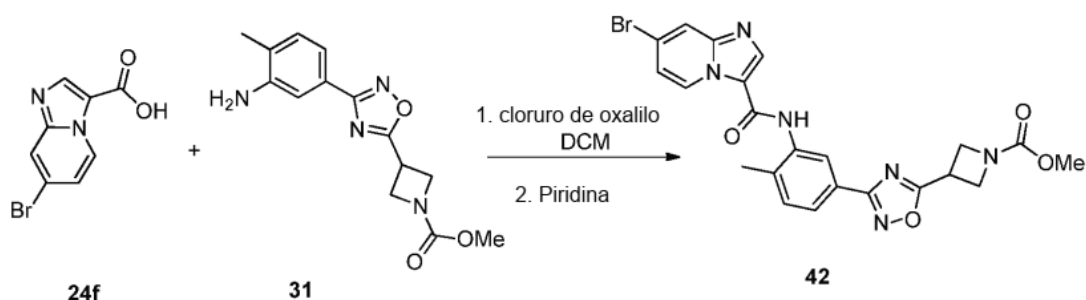


35 Se añadió cloruro de oxalilo (10 ml, 110 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24b**) (2 g, 11 mmol) y cantidades catalíticas de DMF en diclorometano (20 ml). Después de 5 horas, el disolvente se evaporó y el sólido se suspendió en DCE seco (20 ml) y se añadió a una solución en agitación de 3-amino-4-metil-benzonitrilo (1,45 g, 11 mmol) y DIEA (6 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C.

40 Después de la adición, la reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se sometió a trabajo acuoso estándar y purificación sobre sílice para dar N-(5-ciano-2-metilfenil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**39**) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,14 (s, 1 H), 9,45 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z* 295,1 (M+1)⁺.

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

50 Síntesis de 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42**)

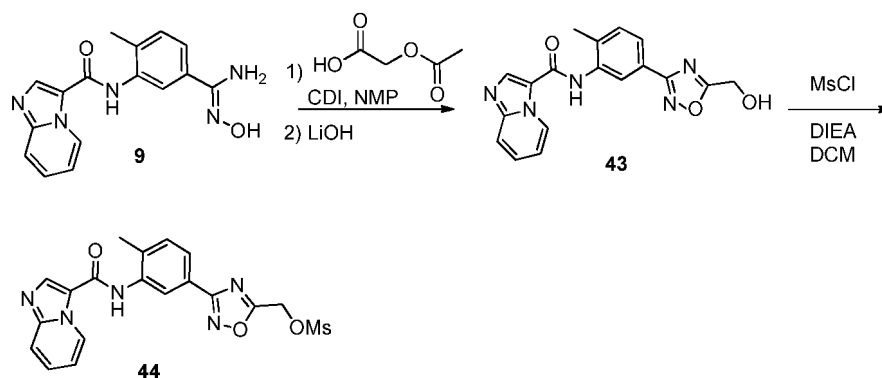


5 A una suspensión en agitación de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24f**) (400 mg, 1,67 mmol), en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (325 µl, 3,72 mmol). Después, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. El disolvente se concentró y se añadió el sólido en bruto se añadió en porciones a una solución en agitación de 3-(3-(3-amino-4-metil-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (429 mg, 1,49 mmol) en piridina anhidra (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 30 minutos. Después, la reacción se interrumpió con agua. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para producir 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42**). MS m/z 511,1 ($M+1$)⁺.

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito para 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42**).

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
42 g		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,38 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 4,16-4,42 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 511,0, 513,0 ($M+1$) ⁺ .
42j		MS m/z 511,0, 513,0 ($M+1$) ⁺ .

Síntesis de metanosulfonato de (3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo (**44**)



20 Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (324 mg, 2,0 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-acetoxiacético (236 mg, 2,0 mmol) en NMP. Después de 20 minutos, se añadió N-(5-(N'-hidroxycarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (310 mg, 1,0 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 hora antes de calentar a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a

25

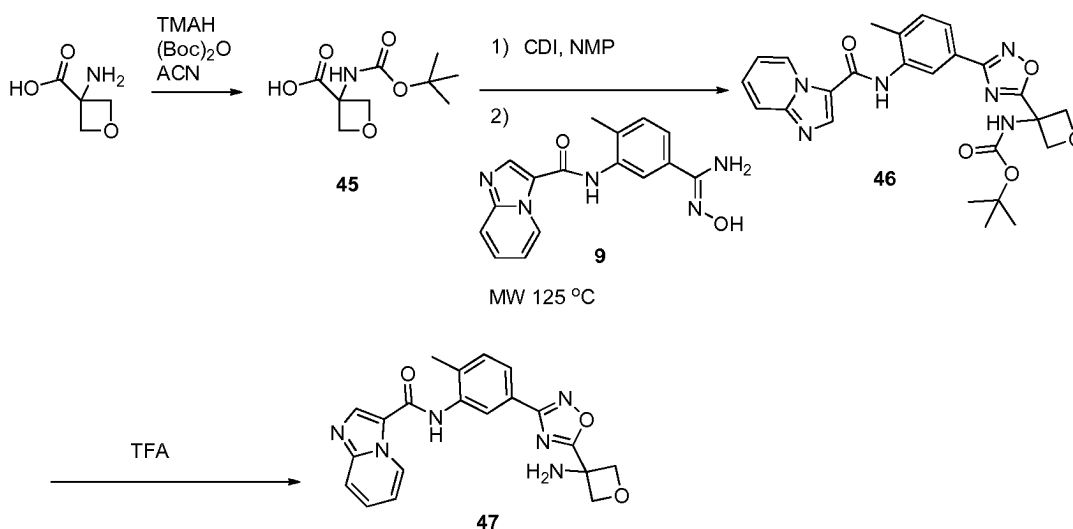
tratamiento acuoso estándar para proporcionar un residuo que se hidrolizó por hidróxido de litio monohidrato (252 mg, 6,0 mmol) en THF/Me- OH/H₂O (3:2:1). Después de eliminar todos los disolventes se añadió NaHCO₃ 2 M (10 ml). El precipitado se filtró y se secó al aire para proporcionar N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**43**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 350,1 (M+1)⁺.

A una solución de N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**43**) (210 mg, 0,6 mmol) y DIEA (0,32 ml, 1,8 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió MsCl (138 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se sometió a procedimiento acuoso estándar. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para producir metanosulfonato de (3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo (**44**) (180 mg, 70 % de rendimiento). MS m/z 428,1 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito para metanosulfonato de (3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo (**44**).

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
44a		MS m/z 442,1 (M+1) ⁺ .
44b	 (crudo usado sin aislamiento)	MS m/z 442,1 (M+1) ⁺ .
44c	 (crudo usado sin aislamiento)	MS m/z 432,1 (M+1) ⁺ .
44d		MS m/z 446,1 (M+1) ⁺ .

Síntesis de N-(5-(5-(3-aminoxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**47**)

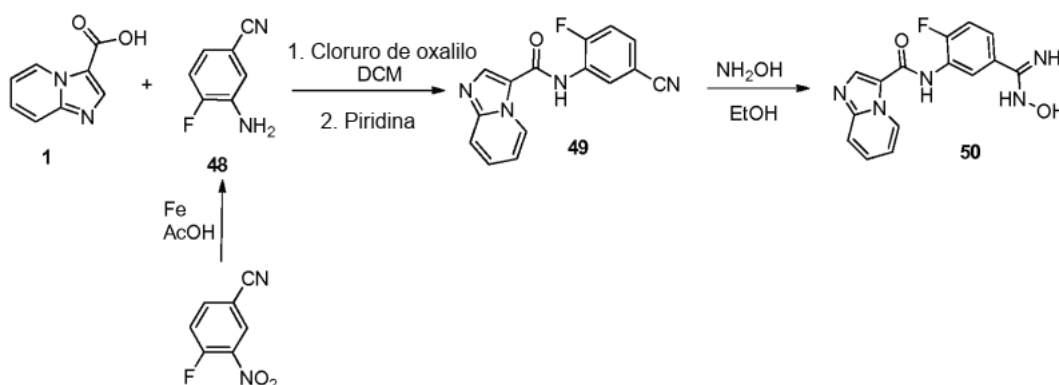


Una mezcla de ácido 3-aminooxetan-3-carboxílico (117,0 mg, 1,0 mmol) y NMe₄OH·5H₂O (TMAH) (181,0 mg, 1,0 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió (Boc)₂O (327,3 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con éter (20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH=2 mediante la adición de ácido cítrico (sólido) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)oxetan-3-carboxílico en bruto (**45**) que se usó sin más purificación. MS *m/z* 218,1 (M+1)⁺.

Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (162,2 mg, 1,0 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)oxetan-3-carboxílico (**45**) (217,1 mg, 1,0 mmol) en NMP (1,0 ml). Después de 20 minutos, se añadió N-(5-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (**9**) (150,0 mg, 0,5 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 hora antes de calentarse a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a procedimiento acuoso estándar para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de sílice para producir (3-(3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**46**) (159 mg, 65 % de rendimiento). MS *m/z* 491,2 (M+1)⁺.

Se disolvió (3-(3-(3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)carbamato (**46**) (29,5 mg, 0,06 mmol) en TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se eliminó el TFA al vacío para producir N-(5-(5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida en bruto (**47**) en forma de una sal de TFA que se usó sin más purificación. MS *m/z* 391,1 (M+1)⁺.

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



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

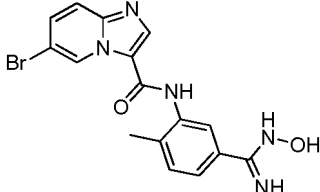
A una suspensión en agitación de ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (**1**) (3,0 g, 18,5 mmol) en diclorometano

- anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,84 ml, 55,5 mmol). Después, se añadieron tres gotas de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se añadió a una solución en agitación de 3-amino-4-fluorobenzonitrilo (**48**) (2,5 g, 18,5 mmol) en piridina anhidra (50 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos y se inactivó con agua (200 ml) con agitación durante otros 10 minutos. Después el precipitado se filtró y se secó al aire para producir N-(5-ciano-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**49**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 9,43 (td, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,22 (dt, *J* = 1,2, 6,8, 1H). MS *m/z* 281,1 (M+1)⁺.
- 10 Se añadió NH₂OH (10 ml, 32,1 mmol) en una porción a una suspensión en agitación de N-(5-ciano-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**49**) (3,6 g, 12,85 mmol) en EtOH (100 ml). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas y después se eliminó el disolvente para producir N-(2-fluoro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**50**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,45 (td, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (td, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,19 (dt, *J* = 1,2, 6,8, 1H), 5,88 (s, 2H). MS *m/z* 314,1 (M+1)⁺.
- 15

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

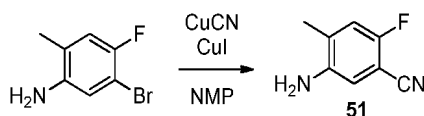
Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
50a		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,44 (td, <i>J</i> = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (td, <i>J</i> = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,17 (dt, <i>J</i> = 1,2, 6,8, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 328,1 (M+1) ⁺ .
50b		MS <i>m/z</i> 422,1 (M+1) ⁺ .
50c		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 9,44 (dt, <i>J</i> = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,76 (dt, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 324,1 (M+1) ⁺ .
50d		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,84 (s, 1H), 9,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 324,1 (M+1) ⁺ .
50e		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,32 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 324,1 (M+1) ⁺ .

(continuación)

Número de intermedio	Estructura	Datos físicos
50f		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). MS m/z 388,0, 390,0 (M+1) ⁺ .

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

5

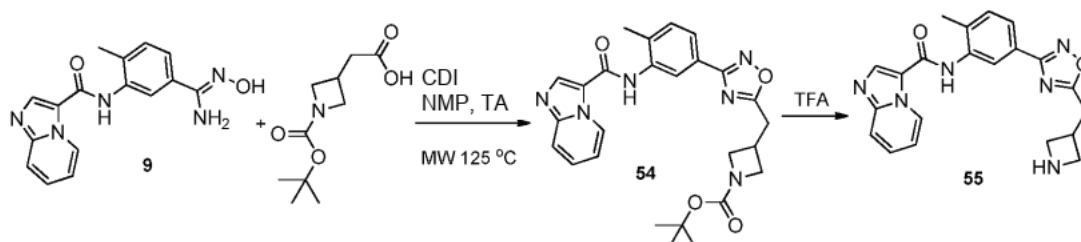


10

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

Síntesis de N-(5-(5-(azetidín-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (55)

15



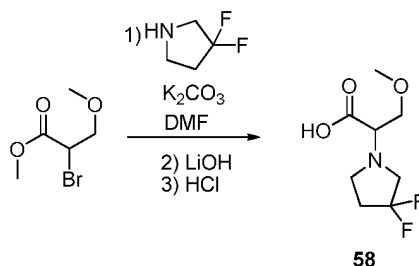
20

Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (52,0 mg, 0,32 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)acético (69,0 mg, 0,32 mmol) en NMP (1,0 ml). Después de 20 minutos, Se añadió N-(5-(*N*'-hidroxicarbamimidóil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (49,5 mg, 0,16 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos antes de calentar a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota al agua (20 ml) con agitación. El precipitado se filtró y se secó para dar 3-((3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**54**). MS m/z 489,2 (M+1)⁺.

25

Se disolvió 3-((3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)azetidín-1-carboxilato (**54**) (29,3 mg, 0,06 mmol) en TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se eliminó el TFA al vacío para producir N-(5-(5-(azetidín-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida en bruto (**55**) que se usó sin más purificación. MS m/z 389,2 (M+1)⁺.

30

Síntesis de ácido 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoico (58)

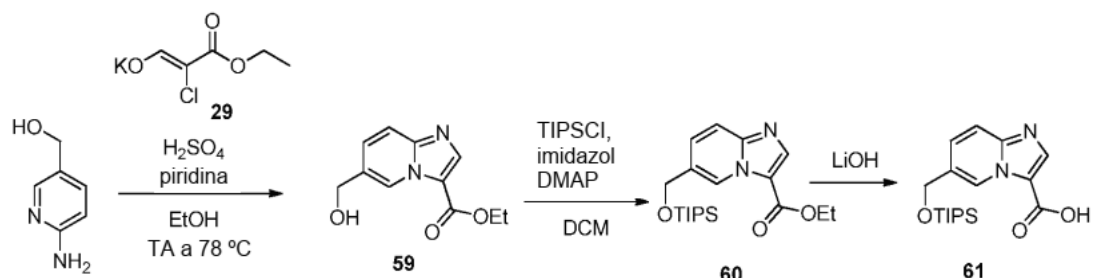
35

Una mezcla de 2-bromo-3-metoxipropanoato de metilo (132,0 mg, 0,66 mmol), 3,3-difluoropirrolidina (70,6 mg, 0,66 mmol) y K₂CO₃ (91,2 mg, 0,66 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se sometió a

procedimiento acuoso estándar para proporcionar un residuo que se disolvió en THF/MeOH/H₂O (3:2:1,5 ml). Se añadió LiOH (6 N, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 6 N. Todos los disolventes se eliminaron al vacío para dar un ácido 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoico en bruto (**58**) que se usó sin purificación. MS *m/z* 210,1 (M+1)⁺.

5

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



10 A una suspensión en agitación de (6-aminopiridin-3-il)metanol (1,24 mg, 10,0 mmol) y 2-cloro-3-hidroxi-acrilato de etilo, sal potásica (**29**) (3,76 g, 20,0 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico conc. (10,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se
15 añadió piridina (0,92 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El residuo se recogió en agua y la solución se ajustó a pH 8 con bicarbonato sódico saturado. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**59**) se purificó por cromatografía de sílice. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS *m/z* 221,1 (M+1)⁺.

20

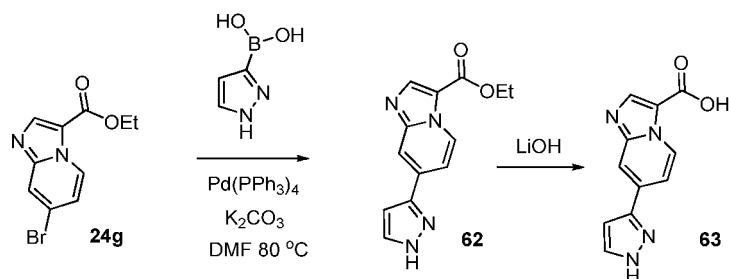
A una suspensión de 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**59**) (497,0 mg, 2,26 mmol), DMAP (12,2 mg, 0,1 mmol) y 1H-imidazol (154,0 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió TIPSCI (523,0 mg, 2,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para producir 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (**60**). MS *m/z* 377,2 (M+1)⁺.

25

El crudo de 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**60**) obtenido anteriormente se disolvió en THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5 ml). Se añadió LiOH 6 N (2,27 ml, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron todos los disolventes y se añadió HCl 6 N hasta pH 5-6. Se
30 añadió EtOAc (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para dar ácido 6-(((trisiopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**61**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,20 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 18H). MS
35 *m/z* 349,2 (M+1)⁺.

35

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

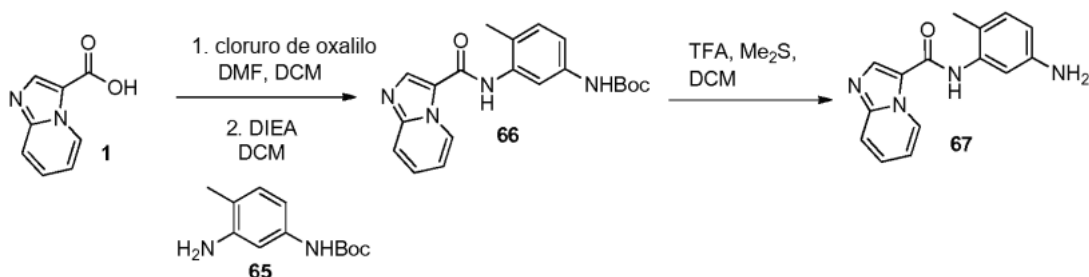


40 A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de 5-etilo **24 g** (202 mg, 0,75 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió ácido (1H-pirazol-3-il)borónico (101 mg, 0,903 mmol), K₂CO₃ 1,8 M (1,3 ml, 2,26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0,075 mmol). La reacción se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno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

A una solución en agitación de 7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**62**) (103 mg, 0,4 mmol)

en THF:MeOH:H₂O (3:2:1, 1,6 ml) se le añadió LiOH 6 N (0,035 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El pH se ajustó entre 4-5 con HCl 3 N. La mezcla resultante se concentró para producir ácido 7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**63**). MS (m/z) 229,2 (M+1)⁺.

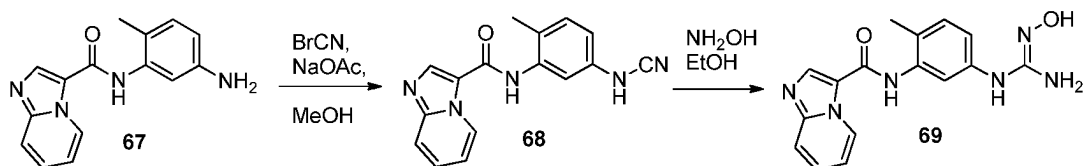
5 Síntesis de N-(5-amino-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (67)



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

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

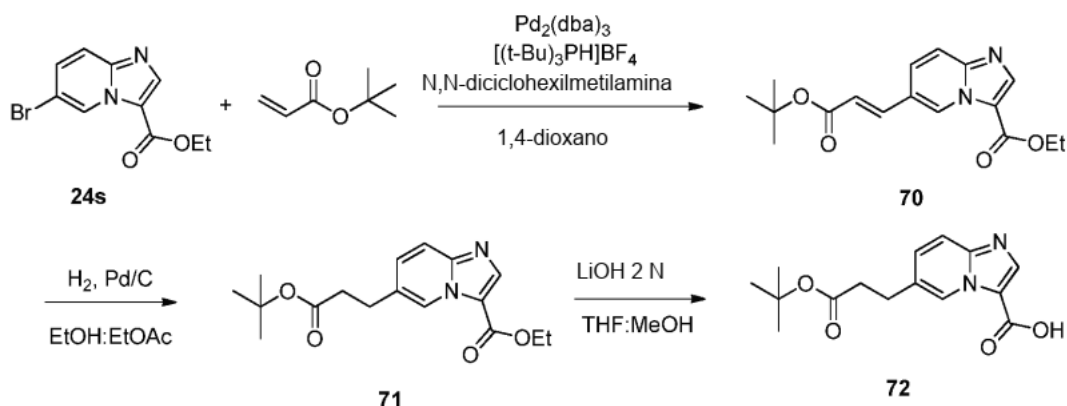
Síntesis de (E)-N-(5-(2-hidroxiguanidin)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (69)



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

40 A una suspensión de N-(5-cianamido-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**68**) 3,52 g (12,1 mmol) en 200 ml de EtOH se le añadió 0,75 ml de NH₂OH (50 % en peso en agua, 12,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH (10 ml) y se secó al aire para dar N-(5-(2-hidroxiguanidin)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**69**) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 9,46 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 2,13 (s, 3H). MS m/z 325,1 (M+1)⁺.

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

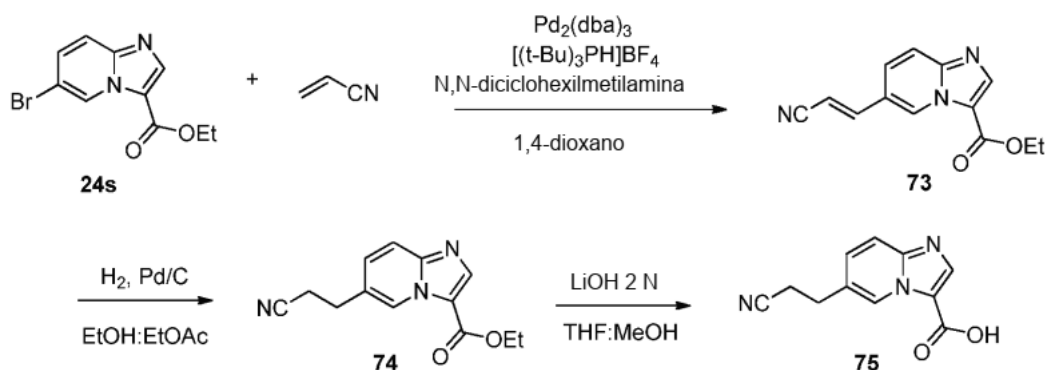


Una mezcla en agitación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1,86 mmol), acrilato de *tert*-butilo (408 μ l, 2,79 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,056 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (27 mg, 0,093 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (738 μ l, 3,48 mmol)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

Una mezcla en agitación de 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**70**) (460 mg, 1,80 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (húmedo) en etanol:etilacetato (1:1, 10 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. Se usó el 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (**71**) en la siguiente etapa sin más purificación. MS *m/z* 319,16 (M+1)⁺.

Una mezcla en agitación de 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**71**) (400 mg, 1,26 mmol) y LiOH 2 N (1 ml) en THF:MeOH (4:1, 4 ml) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3-5 con ácido cítrico al 10 %. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con exceso de agua. Se secó el ácido 6-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**72**) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,2, 2H), 1,33 (s, 9H). MS *m/z* 291,13 (M+1)⁺.

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



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

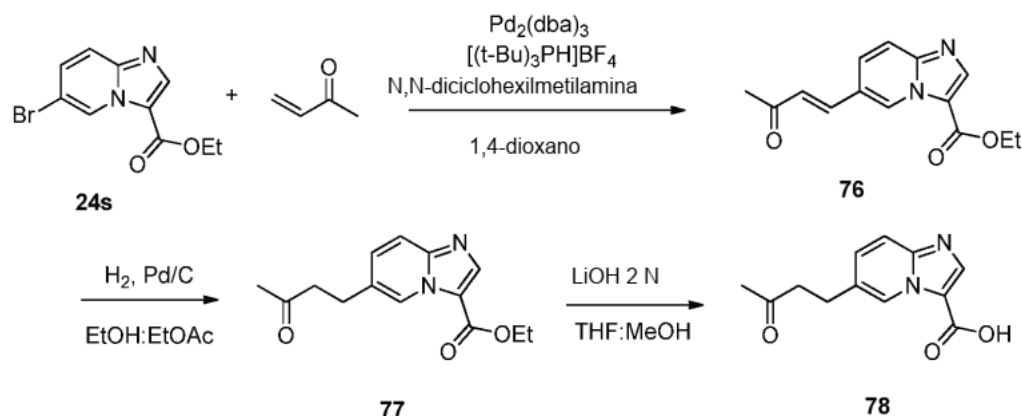
Una mezcla en agitación de 6-(2-cianovinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**73**) (115 mg, 0,451 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (húmedo) en etanol:etilacetato (1:1,5 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó. Se usó el 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (**74**) en la siguiente etapa sin más purificación. MS *m/z* 244,10 (M+1)⁺.

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

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

5

Síntesis de ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**78**)



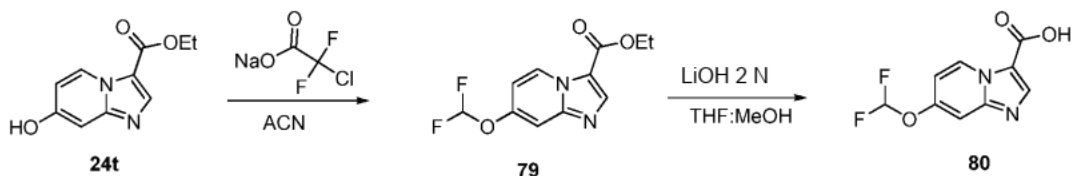
10 Una mezcla en agitación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (250 mg, 0,929 mmol), metil
vinil cetona (151 μ l, 1,86 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,0279 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (13
15 mg, 0,0465 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (217 μ l, 1,02 mmol)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

Una mezcla en agitación de 6-(3-oxobut-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**76**) (200 mg, 0,774 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (húmedo) en etanol:etilacetato (1:1,8 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. El 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato en bruto (**77**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS m/z 261,12 (M+1)⁺.

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

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

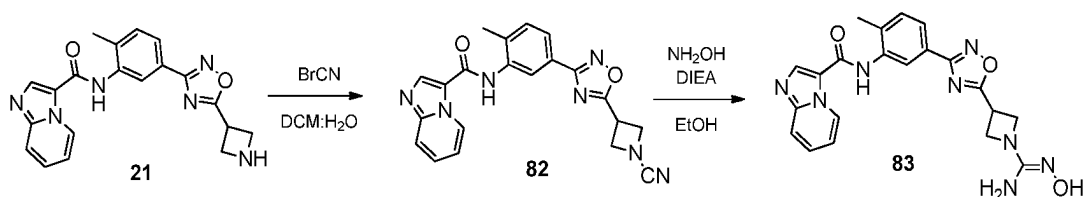
30



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

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

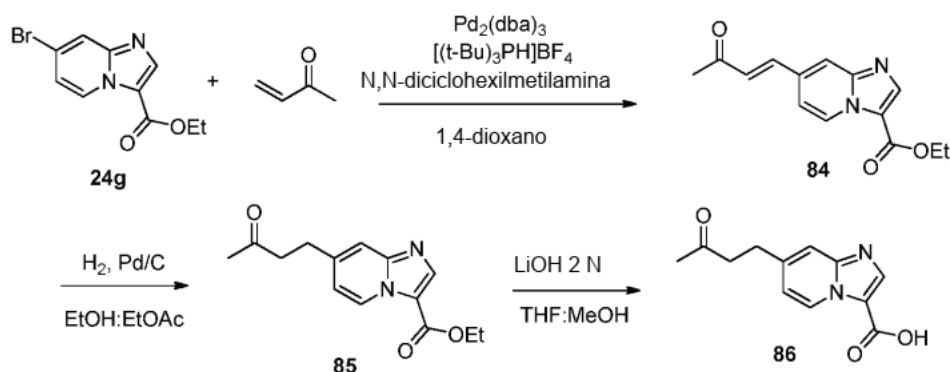
45 Síntesis de N-(5-(5-(1-(N'-hidroxicarbamidooil)azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**83**)



Una mezcla en agitación de clorhidrato de N-(5-(5-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**21**) (200 mg, 0,487 mmol), carbonato potásico (202 mg, 1,46 mmol) y bromuro de cianógeno (103 mg, 0,974 mmol) en diclorometano:agua (1:1, 15 ml) se calentó a 45 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con 3 veces con DCM y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El sólido resultante se lavó con hexanos para dar N-(5-(5-(1-cianoazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**82**). MS *m/z* 400,14 (M+1)⁺.

Una mezcla en agitación de N-(5-(5-(1-cianoazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**82**) (50 mg, 0,125 mmol), hidroxilamina HCl (13 mg, 0,188 mmol) y DIEA (44 µl, 0,250 mmol) en etanol se calentó a 78 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se secó a alto vacío. La N-(5-(5-(1-(N'-hidroxycarbamimidooil)azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida en bruto (**83**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS *m/z* 433,17 (M+1)⁺.

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

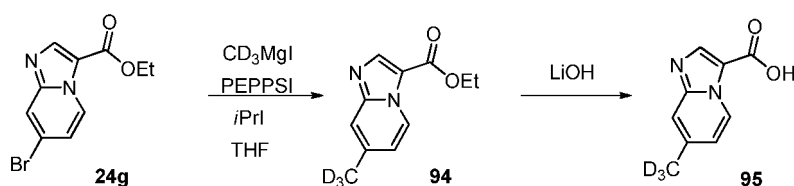


Una mezcla en agitación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24 g**) (500 mg, 1,86 mmol), metil vinil cetona (301 µl, 3,72 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51 mg, 0,056 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (27 mg, 0,093 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (433 µl, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano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

Una mezcla en agitación de 7-(3-oxobut-1-enil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**84**) (92 mg, 0,356 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (húmedo) en etanol:etilacetato (1:1,8 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. El 7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**85**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS *m/z* 261,12 (M+1)⁺.

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

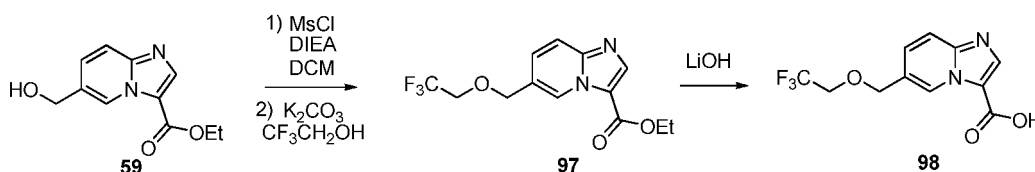
Síntesis de ácido 7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**95**)



A una solución en agitación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24 g**) (500 mg, 1,86 mmol), PEPSI (63,2 mg, 0,093 mmol) y 2-yodopropano (928 ul, 9,3 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0 °C en una corriente de nitrógeno se le añadió yoduro de metil-d₃-magnesio (5,6 ml, 5,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la reacción se interrumpió con NH₄Cl. El producto en bruto se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10 % en diclorometano para producir 7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**94**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,85 (dd, *J* = 0,4, 7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS *m/z* 208,1 (M+1)⁺.

10 A una suspensión en agitación de 7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**94**) (142 mg, 0,69 mmol) en THF: MeOH: H₂O (3:2:1,3 ml) se le añadió LiOH 6 N (0,34 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se neutralizó con bisulfato de sodio monohidrato y se concentró para proporcionar ácido 7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**95**), el cual se usó inmediatamente sin purificación. MS (*m/z*) 180,1 (M+1)⁺.

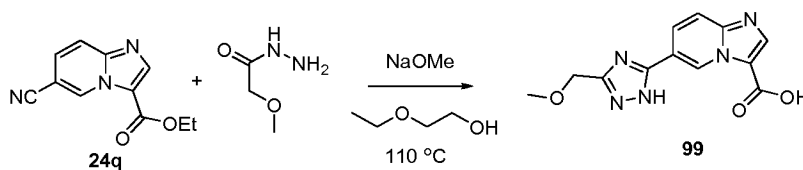
15 Síntesis de ácido 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**98**)



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

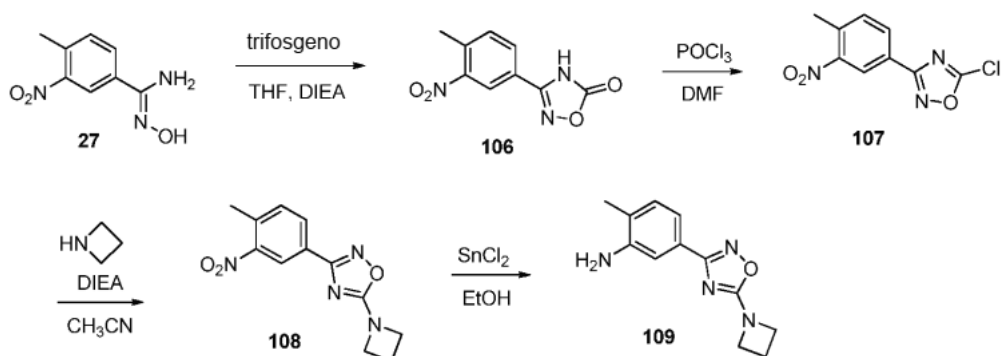
30 Una solución de 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**97**) (280 mg, 0,92 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3:2:1,5 ml) se trató con LiOH 6 N (0,92 ml, 5,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron todos los disolventes y se añadió HCl 6 N para ajustar a pH 5-6. Después, la mezcla se purificó por HPLC para dar ácido 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**98**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,34 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H). MS *m/z* 275,1 (M+1)⁺.

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



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

45 Síntesis de 5-(5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilánilina (**109**)



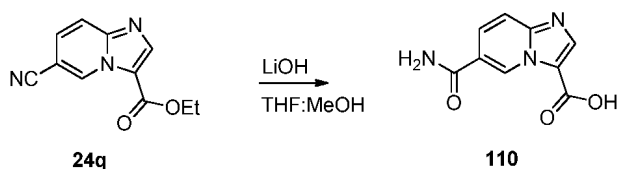
A una solución de (Z)-N'-hidroxi-4-metil-3-nitrobenzoimidamida (**27**) (30 g, 153,71 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (39,7 g, 307,18 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (18,2 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante una hora más. La solución resultante se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con 3 x 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH=20:1) para proporcionar 3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (**106**). MS m/z 222,1 (M+1)⁺.

A una solución de 3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**106**) (12 g, 54,26 mmol) en POCl₃ (120 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (12 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 72 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 250 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP/AE=10:1) para proporcionar 5-cloro-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**107**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H). MS m/z 240,7 (M+1)⁺.

A una solución de 5-cloro-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**107**) (3,6 g, 15,02 mmol, 1,00 equiv.) en CH₃CN (40 ml) se le añadió trietilamina (3,03 g, 29,94 mmol) y clorhidrato de azetidina (1,68 g, 17,96 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-(azetidín-1-il)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**108**) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 261,1 (M+1)⁺.

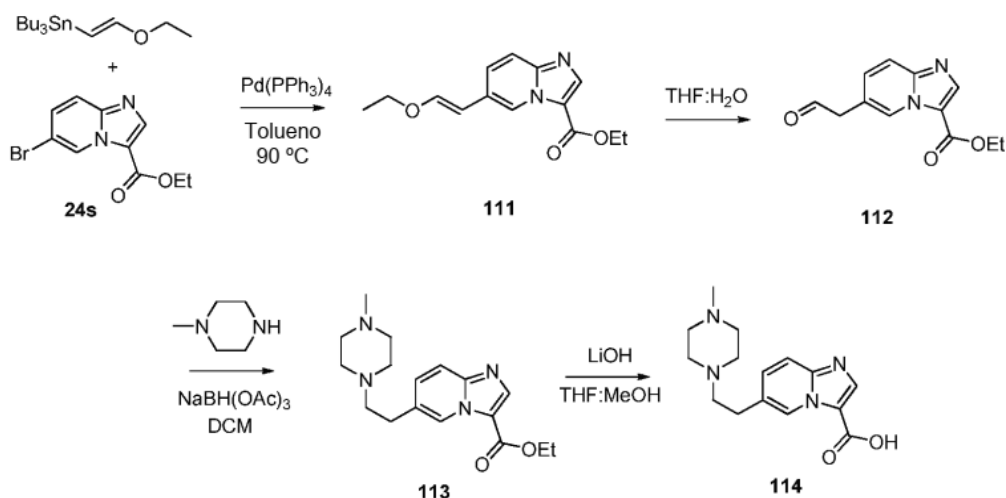
A una solución en agitación de 5-(azetidín-1-il)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**108**) (1,4 g, 5,38 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió SnCl₂·2H₂O (6,07 g, 26,90 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 min a reflujo, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se vertió en hidróxido sódico saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 250 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EP/AE=10:1) para proporcionar 5-(5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilnilina (**109**) (0,8 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,69 (s a, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS m/z 231,1 (M+1)⁺.

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



A una solución en agitación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24q**) (500 mg, 2,32 mmol) en THF:MeOH (4:1,5 ml) se le añadió LiOH 2 N (4 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, después se acidificó con ácido cítrico al 10 %. El disolvente se concentró parcialmente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con exceso de agua. El producto se purificó a partir del sólido en crudo para proporcionar ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**110**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H). MS m/z 205,05 (M+1)⁺.

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



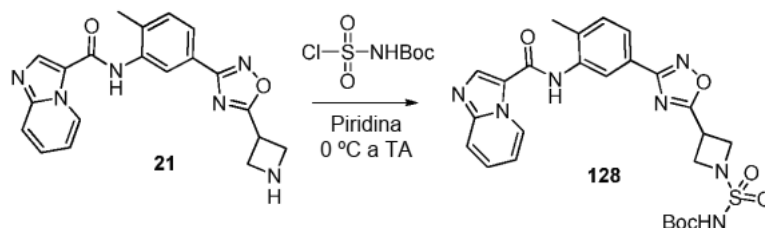
5 A una mezcla en agitación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (1 g, 3,72 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (215 mg, 0,19 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) en atmósfera de argón se le añadió tributil[2-etoxi]stannano (1,7 g, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de microondas cerrado herméticamente durante una noche a 90°C . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de (E)-etilo (**111**). MS m/z 261,3 ($\text{M}+1$)⁺.

10 Una solución en agitación de 6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**111**) (240 mg, 1,15 mmol) en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1,4 ml) se calentó a 50°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró y el 6-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (**112**) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS m/z 233,3 ($\text{M}+1$)⁺.

20 A una solución en agitación de 6-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (**112**) (214 mg, 0,92 mmol) en DCM (5 ml) y 1-metilpiperazina (231 μl , 2,30 mmol) a temperatura ambiente se le añadió triacetoxiborohidruro sódico en porciones (586 mg, 2,77 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró. El producto en bruto se recogió en bicarbonato sódico al 10 % y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**113**). MS m/z 304,4 ($\text{M}+1$)⁺.

25 A una solución en agitación de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**113**) (215 mg, 0,68 mmol) en $\text{THF}:\text{MeOH}$ (4:1,4 ml) se le añadió LiOH 2 N (3 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 45 minutos. El pH se ajustó entre 4-5 con HCl 1 N y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**114**). RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 4,65 - 4,19 (m, 8H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). MS m/z 316,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-ilsulfonilcarbamat o de *tert*-butilo (**128**)

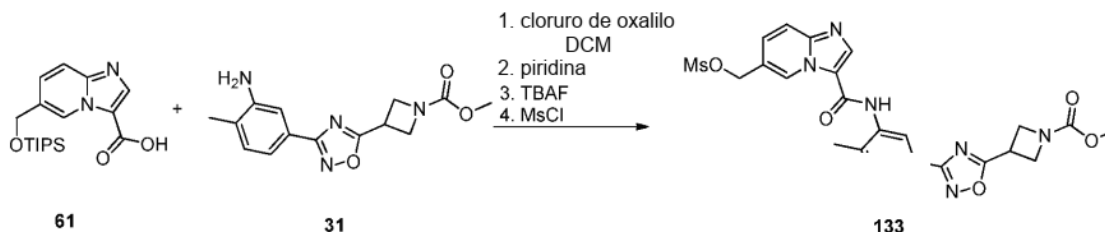


35 A una solución en agitación de N-(5-(5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**21**) (50 mg, 0,133 mmol) en piridina anhidra (1,5 ml) a 0°C se le añadió clorosulfonilcarbamat de *tert*-butilo (35 mg, 0,160 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se concentró. El producto en bruto de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-

40

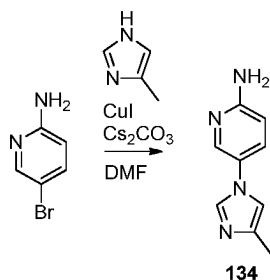
carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-ilsulfonilcarbamato de *tert*-butilo (**128**) se purificó por HPLC preparativa. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,27 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,55 - 9,53 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS m/z 554,17 ($M+1$) $^+$.

5 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(6-(((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**133**)



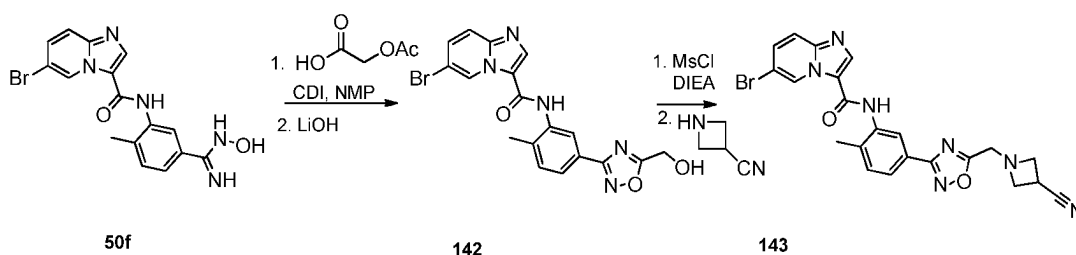
10 A una suspensión en agitación de ácido 6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**61**) (70 mg, 0,20 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de oxalilo gota a gota (0,05 ml, 2,22 mmol). Después, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se añadió a una solución en agitación de 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (51,1 mg, 0,18 mmol) en piridina anhidra (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la extracción con EtOAc proporcionó un residuo después de eliminar los disolventes orgánicos. Al residuo anterior, se le añadió THF (0,5 ml) y TBAF (1 M en THF, 0,30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se eliminó el THF y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto que se disolvió en DCM (1 ml) y seguido de la adición de DIEA (52 mg, 0,40 mmol) y MsCl (46 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3-(3-(4-metil-3-(6-(((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**133**) que se usó sin más purificación. MS m/z 541,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina (**134**)



30 A un tubo de microondas con una barra de agitación magnética se le cargó CuI (382 mg, 2,0 mmol), Cs_2CO_3 (6,5 g, 20,0 mmol), 4-metil-1H-imidazol (1,15 g, 14,0 mmol), 5-bromopiridin-2-amina (1,75 g, 10,0 mmol) y DMF (10 ml) en atmósfera de N_2 . El sistema se cerró herméticamente y después se vació dos veces y se volvió a rellenar con N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina (**134**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,09 (m, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,14 (d, J = 1,2 Hz, 3H). MS m/z 175,1 ($M+1$) $^+$.

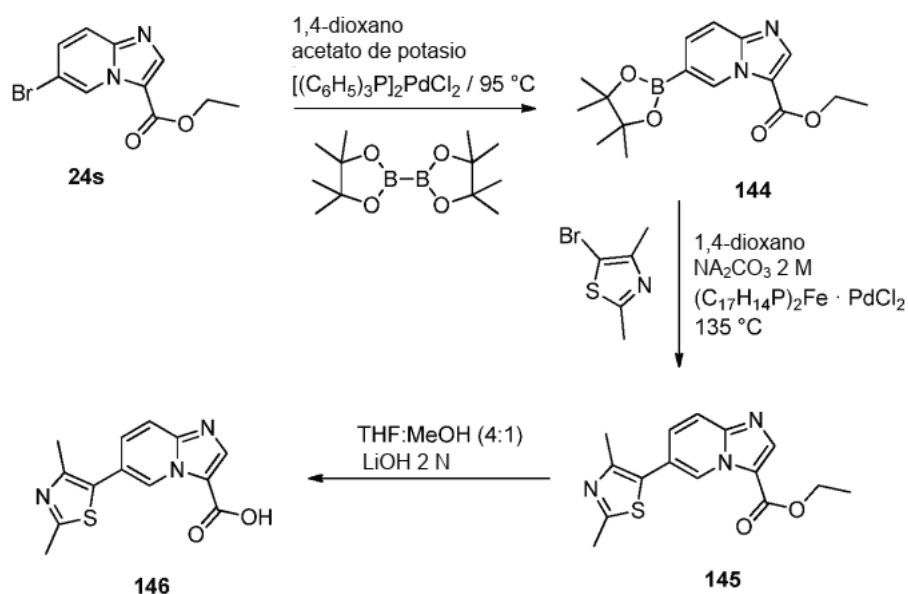
40 Síntesis de 6-bromo-N-(5-(5-((3-cianoazetidín-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**143**)



5 Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (2,3 g, 14,24 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-acetoxiacético (1,68 g, 14,24 mmol) en NMP (10 ml). Después de 30 minutos, se añadió 6-bromo-N-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**50f**) (1,38 g, 3,56 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos antes de calentarla a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a tratamiento acuoso estándar para proporcionar un residuo que se hidrolizó con hidróxido de litio monohidrato (897 mg, 21,36 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3:2:1). Después de eliminar todos los disolventes se añadió NaHCO₃ 2 M (10 ml). El precipitado se filtró y se secó al aire para proporcionar 6-bromo-N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**142**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 427,9, 429,9 (M+1)⁺.

15 A una solución de 6-bromo-N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**142**) (200 mg, 0,47 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,41 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió MsCl (108,1 mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se disolvió en DMF (2 ml). Después se añadió azetidin-3-carbonitrilo (116 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía de sílice para producir 6-bromo-N-(5-(5-((3-cianoazetidil-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**143**). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 492,0, 494,0 (M+1)⁺.

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

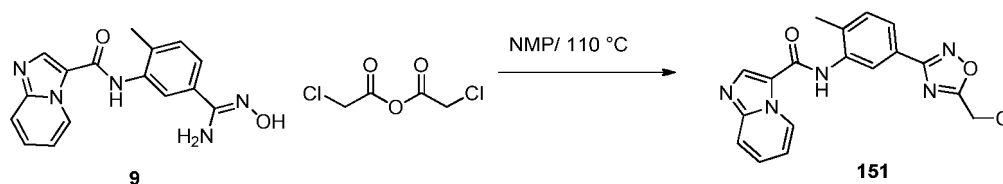


30 Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1,86 mmol), bis(pinacolato)diboro (472 mg, 1,86 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,093 mmol) y acetato potásico (456 mg, 4,65 mmol) en dioxano anhidro (8 ml) se calentó a 95 °C durante 4 horas. La reacción se volvió de color negro. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se concentró. El aceite se recogió en EtOAc. El orgánico se lavó con una mezcla de agua/salmuera, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice. MS m/z 317 (M+1)⁺.

Una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (171 mg, 0,89 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**144**) (250 mg, 1,07 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (39 mg, 0,05 mmol) y una solución de carbonato sódico 2 M (300 ul) en dioxano anhidro (4 ml) se calentó en el microondas a 135 °C durante 25 minutos. La reacción se filtró a través de celite. El producto en bruto se recogió en agua y etilacetato. El producto orgánico se lavó con una mezcla de agua/salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice. MS *m/z* 302,09 (M+1)⁺.

Una mezcla de 6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (**145**) (190 mg, 0,630 mmol) y LiOH 2 N (1 ml) en THF:MeOH (4:1,4 ml) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 4-5 con ácido cítrico al 10 %. El disolvente se redujo parcialmente y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para dar ácido 6-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**146**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS *m/z* 274,06 (M+1)⁺.

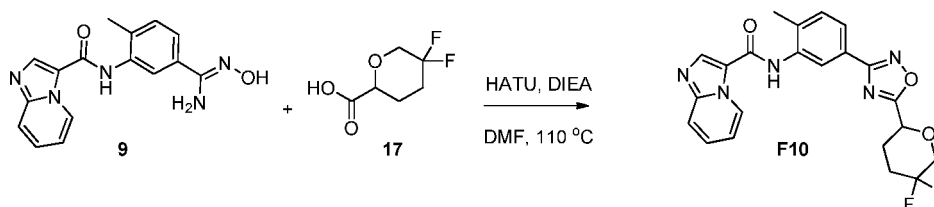
Síntesis de N-(5-(5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**151**)



Una mezcla de N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoyl)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida **9** (500 mg, 1,62 mmol) y 2-cloroanhídrido acético (553 mg, 3,23 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (10 ml) se calentó en el microondas a 110 °C durante 12 minutos. El producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto orgánico se lavó con una mezcla de agua/salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice. MS *m/z* 368,08 (M+1)⁺.

Síntesis de compuestos finales

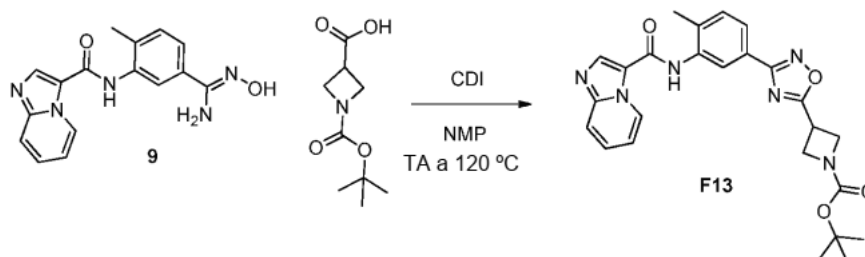
Síntesis de N-(5-(5-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F10**)



Se añadió HATU (0,134 g, 0,355 mmol) en una porción a una solución en agitación de ácido 5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (**17**) (53 mg, 0,31 mmol) y DIEA (60 l, 0,355 mmol) en DMF seca (3 ml). Después de 10 minutos, Se añadió N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoyl)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (0,1 g, 0,323 mmol) en una porción y la agitación continuó durante otros 30 minutos, después se calentó a 110 °C durante 30 minutos. La reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar N-(5-(5-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F10**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH) δ 9,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 3H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 4H). MS *m/z* 440,1 (M+1)⁺.

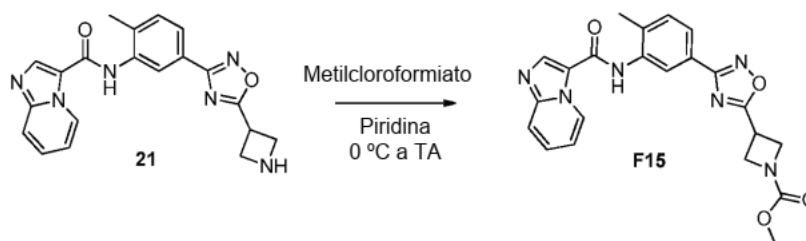
Síntesis de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**F13**)

45



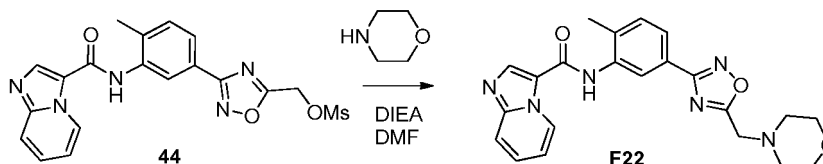
5 A una solución en agitación de ácido boc-azetidina-3-carboxílico (162 mg, 0,8 mmol) en NMP anhidro (4 ml) se le añadió CDI (131 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó durante 2 minutos. Se añadió N-(5-(N'-hidroxycarbamimidoyl)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**9**) (250 mg, 0,8 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, después se calentó por microondas a 120 °C durante 15 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**F13**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J* = 12, 2,0 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,31 (td, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 4,06-4,38 (m, 5H) 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS *m/z* 476,2 (M+1)⁺.

15 Síntesis de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de metilo (**F15**)



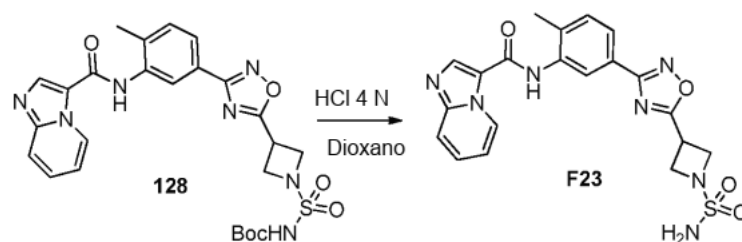
20 A una solución en agitación de N-(5-(5-(azetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**21**) (25 mg, 0,0667 mmol) en piridina anhidra (1 ml) se le añadió metilcloroformiato (5 µl, 0,667 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El pH se ajustó a neutro con ácido cítrico al 10 %. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de metilo (**F15**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (td, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 4,15-4,44 (m, 5H) 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z* 433,3 (M+1)⁺.

25 Síntesis de N-(2-metil-5-(5-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F22**)



30 Una solución de metanosulfonato de (3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo (**44**) (21,4 mg, 0,05 mmol), DIEA (13,0 mg, 0,1 mmol) y morfolina (13,0 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir N-(2-metil-5-(5-(morfolinometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F22**). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). MS *m/z* 419,2 (M+1)⁺. Nota: si se usó sal de HCl de morfolina (0,15 mmol), se necesitó AgNO₃ (0,15 mmol) para evitar la sustitución del grupo OMs por Cl.

40 Síntesis de N-(2-metil-5-(5-(1-sulfamoilazetidina-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F23**)



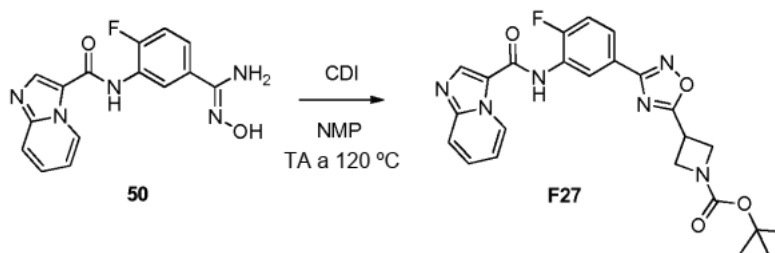
A una solución en agitación de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-ilsulfonilcarbamato de *tert*-butilo (**128**) (25 mg, 0,0452 mmol) en CH₃CN (0,5 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 1 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar N-(2-metil-5-(5-(1-sulfamoilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F23**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z* 454,59 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)carbamato (**F26**)



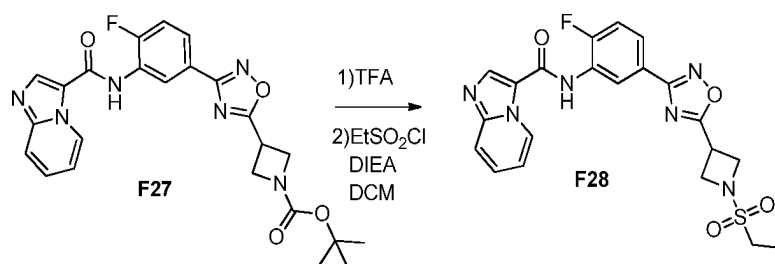
A una solución en agitación de N-(5-(5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**47**) (8,0 mg, 0,02 mmol) y DIEA (5,2 mg, 0,04 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se le añadió metilcloroformiato (2,3 mg, 0,024 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)carbamato de metil metilo (**F26**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz 1H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (dt, *J* = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS *m/z* 449,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato (**F27**)



A una solución en agitación de ácido boc-azetidín-3-carboxílico (162 mg, 0,8 mmol) en NMP anhidro (4 ml) se le añadió CDI (131 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió N-(2-fluoro-5-(N'-hidroxicarbamimidóil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**50**) (125 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, después se calentó por microondas a 125 °C durante 15 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato (**F27**) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 479,2 (M+1)⁺.

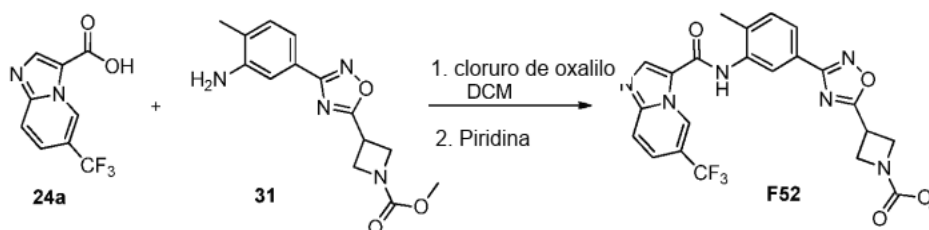
Síntesis de N-(5-(5-(1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F28**)



Se disolvió 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**F27**) (14,4 mg, 0,03 mmol) en TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se eliminó el TFA al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (1 ml) y se añadieron DIEA (13,0 mg, 0,10 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (5,8 mg, 0,045 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar

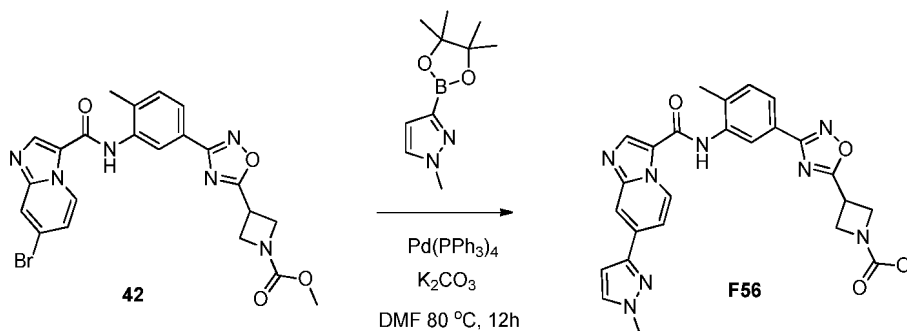
N-(5-(5-(1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F28**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J* = 2, 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,8, 10,4 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,00 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS *m/z* 471,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F52**)



A una suspensión en agitación de ácido 6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24a**) (50 mg, 0,217 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (19 µl, 0,228 mmol). Después, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se añadió en porciones a una solución en agitación de 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (47 mg, 0,163 mmol) en piridina anhidra (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 10 minutos y se inactivó con agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 3-(3-(4-metil-3-(6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F52**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,90 - 9,85 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 5H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS *m/z* 501,43 (M+1)⁺.

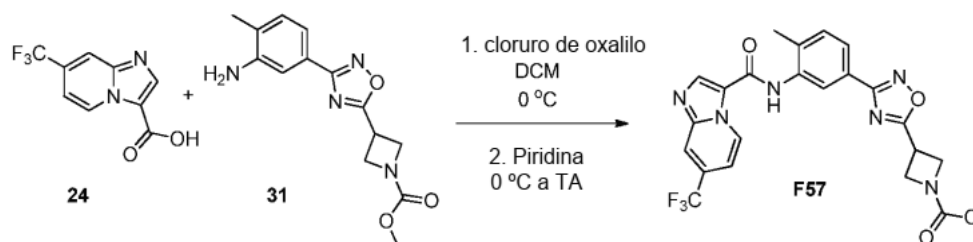
Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F56**)



3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42**) (40 mg, 0,078 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,6 mg, 0,094 mmol) y un Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,0078 mmol) se añadieron a un matraz equipado con una barra de agitación. El matraz se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno varias veces. Se añadieron DMF (1 ml) y K₂CO₃ 1,8 M (0,094 mmol) mediante una jeringa. El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La reacción

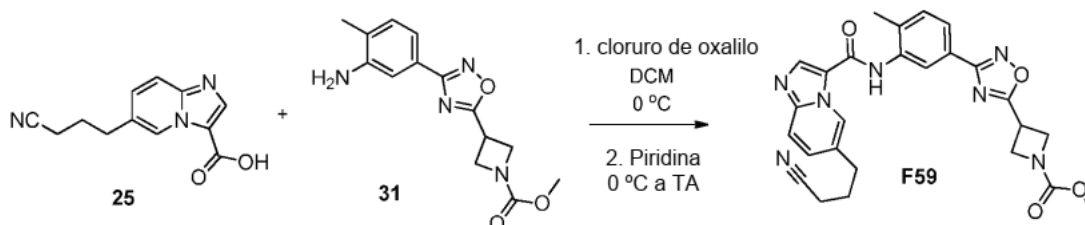
se filtró y se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3-(3-(4-metil-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F56**). MS m/z 513,2 ($M+1$)⁺.

5 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F57**)



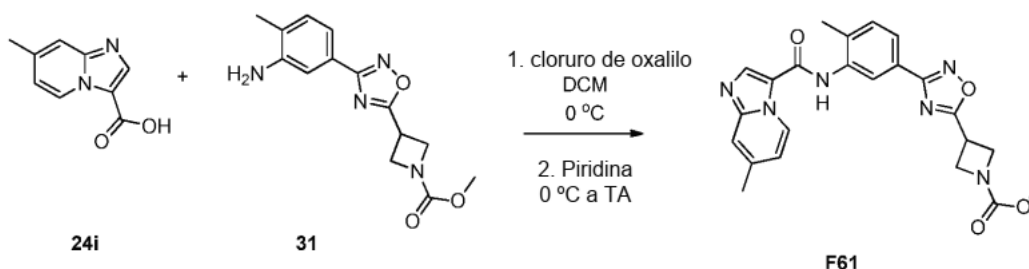
- 10 A una suspensión en agitación de ácido 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24**) (89 mg, 0,387 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (34 μ l, 0,407 mmol). Después, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se añadió a una solución en agitación de 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (19 mg, 0,0645 mmol) en piridina anhidra (1,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(3-(4-metil-3-(7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F57**). RMN ¹H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 501,43 ($M+1$)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-(6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F59**)



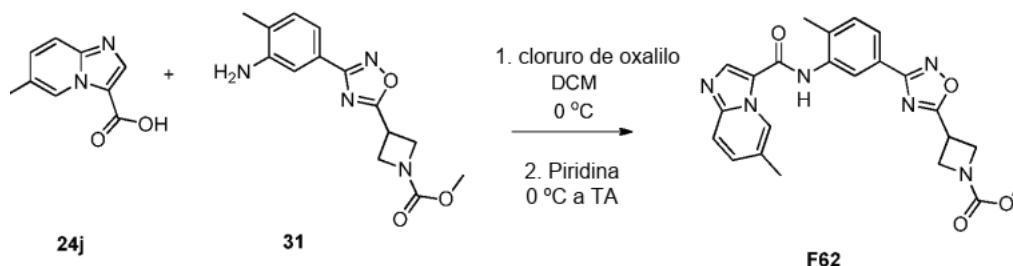
- 25 A una suspensión en agitación de ácido 6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**25**) (50 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (20 μ l, 0,240 mmol). Después, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se secó al vacío. A una mezcla del cloruro de ácido y el 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (31 mg, 0,109 mmol) enfriada a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió piridina anhidra (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 minutos. El disolvente se concentró. El producto en bruto de 3-(3-(3-(6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F59**) se purificó por cromatografía de sílice. RMN ¹H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,38 - 9,36 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 2H). MS m/z 500,52 ($M+1$)⁺.

40 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F61**)



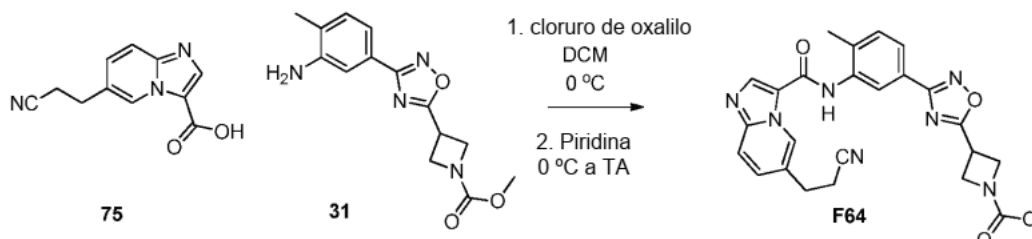
5 A una suspensión en agitación de ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24i**) (100 mg, 0,568 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (53 μl , 0,624 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (82 mg, 0,283 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 3-(3-(4-metil-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F61**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 447,17 ($M+1$) $^+$.

15 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F62**)



20 A una suspensión en agitación de ácido 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24j**) (35 mg, 0,196 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (17 μl , 0,206 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y el 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (28 mg, 0,098 mmol) en piridina anhidra (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 3-(3-(4-metil-3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F62**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 1,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 447,17 ($M+1$) $^+$.

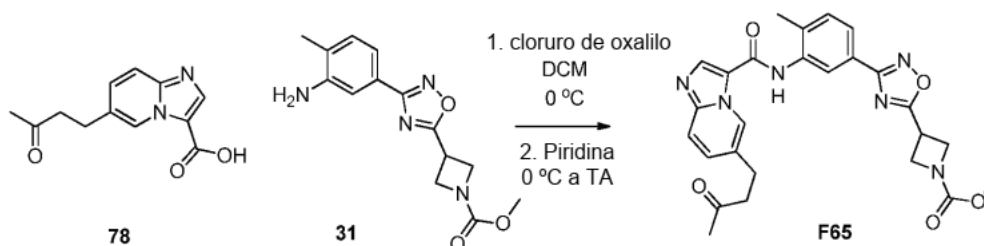
35 Síntesis de 3-(3-(3-(6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F64**)



40 A una suspensión en agitación de ácido 6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**75**) (50 mg, 0,232 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (22 μl , 0,256 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se secó al vacío. Se añadió el 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-

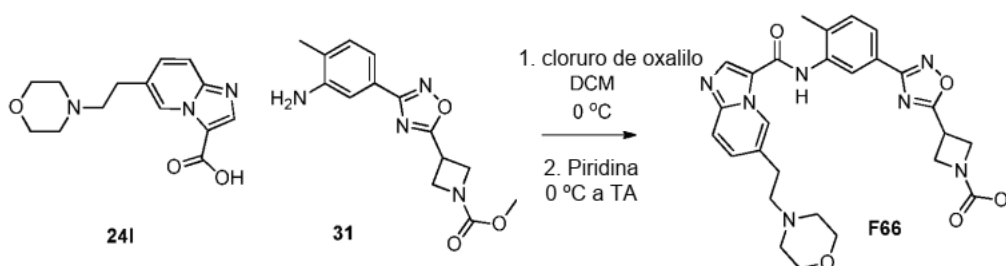
oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (33 mg, 0,116 mmol) y piridina anhidra (2 ml) al cloruro de ácido. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(3-(6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F64**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,0, 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). MS *m/z* 486,18 (M+1)⁺.

10 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F65**)



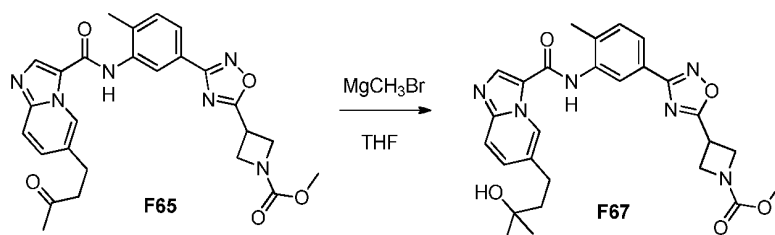
15 A una suspensión en agitación de ácido 6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**78**) (50 mg, 0,215 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (20 ul, 0,237 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se secó al vacío. A continuación, se añadió el 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (27 mg, 0,0796 mmol) y piridina anhidra (1 ml) al cloruro de ácido. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(4-metil-3-(6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F65**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS *m/z* 503,2 (M+1)⁺.

25 Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(6-(2-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F66**)



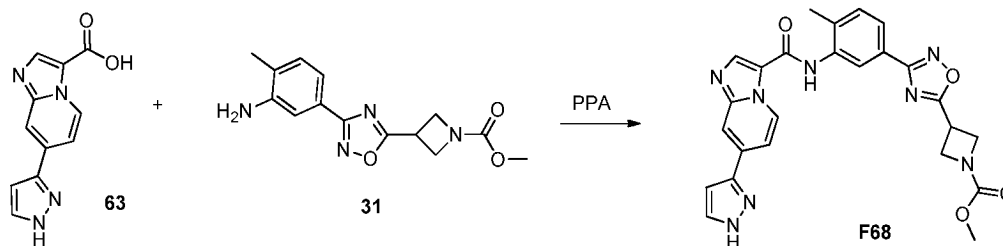
30 A una suspensión en agitación de ácido 6-(2-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**241**) (50 mg, 0,182 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (17 ul, 0,200 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (26 mg, 0,0908 mmol) en piridina anhidra (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(4-metil-3-(6-(2-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F66**). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 4,39 - 4,36 (m, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 3,14 - 3,10 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS *m/z* 546,24 (M+1)⁺.

45 Síntesis de 3-(3-(3-(6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F67**)



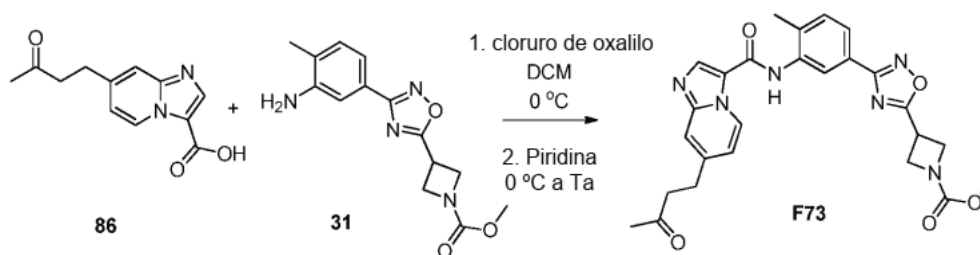
A una solución en agitación de 3-(3-(4-metil-3-(6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F65**) (10 mg, 0,0199 mmol) en THF anhidro (1 ml) a -78 °C en una corriente de argón se le añadió bromuro de metil magnesio (27 μ l, 0,080 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1 N. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(3-(6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metil-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F67**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,76 - 2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). MS m/z 519,23 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 3-(3-(3-(7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de (metilo) (**F68**)



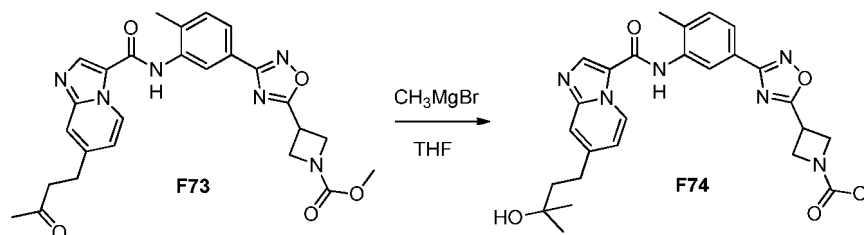
A una solución en agitación de ácido 7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**63**) (31,7 mg, 0,14 mmol) y 3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilcarbamato de metilo (**31**) (52 mg, 0,18 mmol) en acetato de etilo (0,1 ml) se le añadió anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo 0,41 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo y se lavó con Na_2CO_3 1 N. Después del tratamiento acuoso, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-(3-(3-(7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F68**). MS (m/z) 499,1 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F73**)



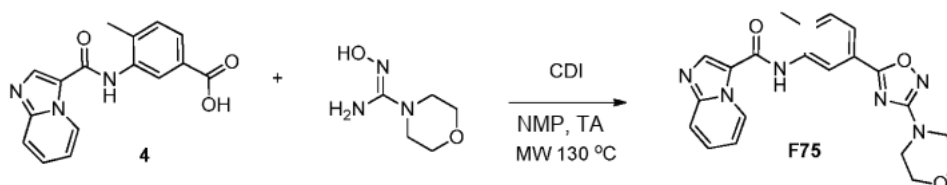
A una suspensión en agitación de ácido 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**86**) (40 mg, 0,172 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (16 μ l, 0,189 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido en bruto se secó al vacío. Se añadió el 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (25 mg, 0,086 mmol) y piridina anhidra (1 ml) al cloruro de ácido. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(4-metil-3-(7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F73**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,44 - 9,41 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS m/z 503,2 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 3-(3-(7-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (F74)



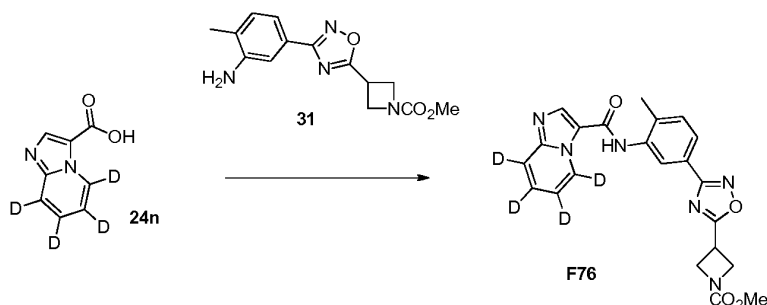
5 A una solución en agitación de 3-(3-(4-metil-3-(7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F194**) (10 mg, 0,0199 mmol) en THF anhidro (1 ml) a -78 °C en una corriente de argón se le añadió bromuro de metil magnesio bromuro (27 μ l, 0,080 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se inactivó a 0 °C con HCl 1 N. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 3-(3-(3-(6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F74**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,41 - 9,38 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). MS m/z 519,23 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de N-(2-metil-5-(3-morfolin-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F75)



20 Una suspensión en agitación de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilbenzoico (**4**) (41 mg, 0,138 mmol) en NMP anhidro (1 ml) se calentó en el microondas a 105 °C durante 2 minutos para disolver todo el sólido. Después, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (22 mg, 0,138 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N'-hidroximorfolin-4-carboximidamida (20 mg, 0,138 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 15 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar N-(2-metil-5-(3-morfolino-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F75**). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,41 - 3,38 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 405,16 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(5,6,7,8-(D₄)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (F76)

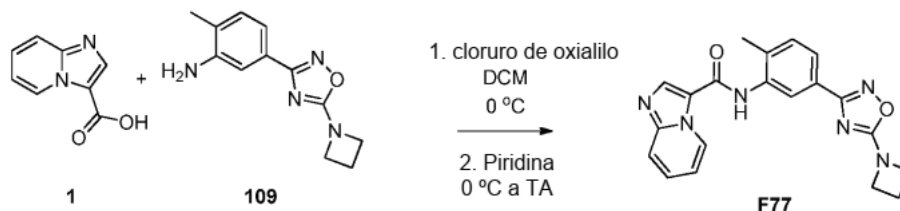


35 Se añadió cloruro de oxalilo (6 ml, 69 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de ácido 5,6,7,8-deuterioimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**24n**) (1,91 g, 11,5 mmol) y DMF (0,1 ml). La mezcla se agitó durante una noche y los volátiles se evaporaron. Se añadió 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (3,23 g, 11,2 mmol) en piridina seca (50 ml) al cloruro de ácido sólido a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas antes de calentarla (50 °C) durante 5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en NH_4Cl saturado y EtOAc. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con agua y EtOAc para dar 3-(3-(4-metil-3-(5,6,7,8-(D₄)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F76**) en forma de un sólido de color gris. RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) 8,70 (s,

1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 4,32 - 4,29 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS m/z 438,1 (M+1)⁺.

Síntesis de N-(5-(5-(azetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (F77)

5



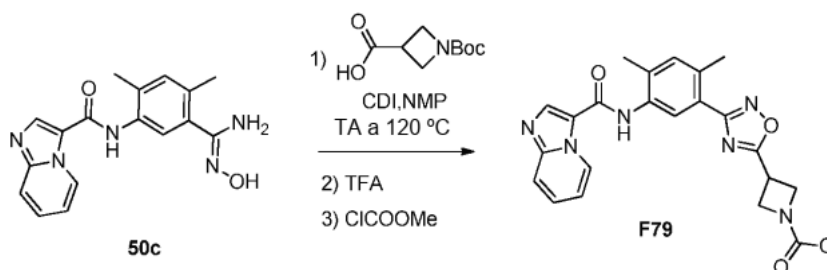
A una suspensión en agitación de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (71 mg, 0,39 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (173 μ l, 1,98 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetil-formamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y el 5-(5-(azetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F77**). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,10 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 374,15 (M+1)⁺.

10

15

Síntesis de 3-(3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (F79)

20



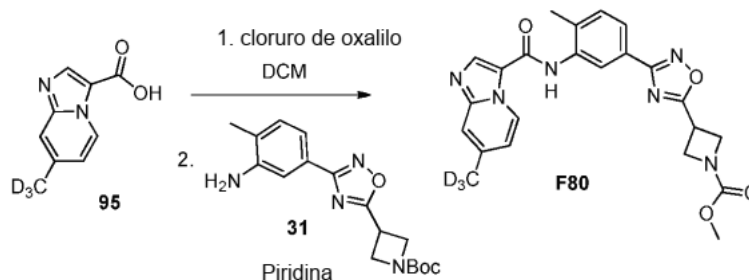
A una solución en agitación de ácido boc-azetidin-3-carboxílico (20 mg, 0,1 mmol) en NMP anhidro (1 ml) se le añadió CDI (16,3 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió N-(5-(N'-hidroxicarbamimidoyl)-2,4-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**50c**) (15 mg, 0,05 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en 0,5 ml de TFA y se agitó durante 10 minutos. Después se eliminó el TFA al vacío y el residuo se disolvió en DCM (1 ml) seguido de la adición de TEA (15 mg, 0,15 mmol) y cloroformato de metilo (6 mg, 0,06 mmol). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar 3-(3-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (**F79**). MS m/z 447,1 (M+1)⁺.

25

30

Síntesis de 3-(3-(4-metil-3-(7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (F80)

35

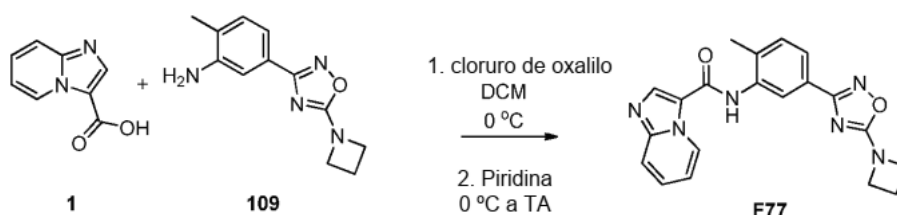


A una suspensión en agitación de ácido 7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**95**) (71 mg, 0,39 mmol) en

40

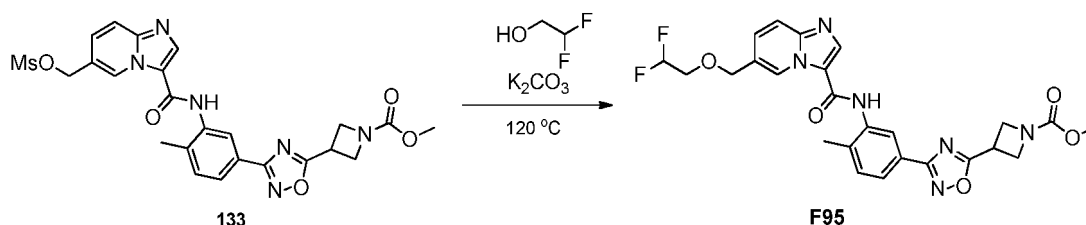
diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (173 μ l, 1,98 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y 3-(3-(3-amino-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**31**) (85 mg, 0,29 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10 % en diclorometano para dar 3-(3-(4-metil-3-(7-metil-d₃-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F80**). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS *m/z* 450,1 (M+1)⁺.

Síntesis de N-(5-(5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F77**)



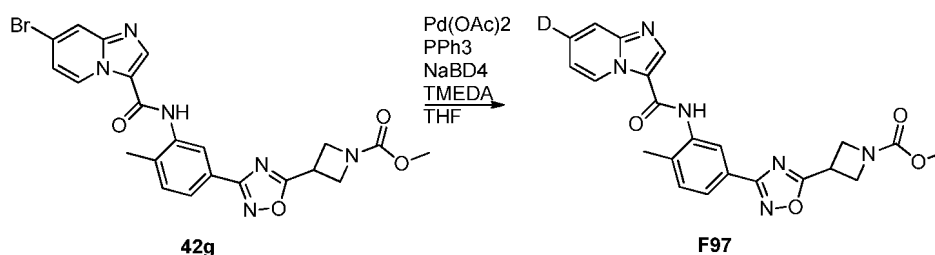
A una suspensión en agitación de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (**1**) (71 mg, 0,39 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (173 μ l, 1,98 mmol). Después, se añadió una gota de N,N-dimetil-formamida anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación del cloruro de ácido y 5-(azetidín-1-il)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (**109**) (85 mg, 0,29 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10 % en diclorometano para dar N-(5-(5-(azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (**F77**). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,10 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS *m/z* 374,15 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-(6-((2,2-difluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F95**)



Se calentó 3-(3-(4-metil-3-(6-(((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**133**) (15,0 mg, 0,028 mmol) y K₂CO₃ (8,3 mg, 0,06 mmol) en 2,2-difluoroetanol (0,5 ml) a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(3-(3-(6-((2,2-difluoroetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F95**). MS *m/z* 527,1 (M+1)⁺.

Síntesis de 3-(3-(3-(7-deuterioimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F97**)



Método A:

Una mezcla de 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42 g**) (0,185 g, 0,36 mmol) en THF anhidro (5 ml) se desgasificó burbujeando argón durante unos minutos. Después, Pd(OAc)₂ (7,9 mg, 0,036 mmol), PPh₃ (38,0 mg, 0,144 mmol), TMEDA (83,4 mg, 0,72 mmol) y finalmente NaBD₄ (60,6 mg, 1,44 mmol) se introdujeron secuencialmente. La mezcla se calentó a 65 °C en atmósfera de argón durante 2 horas. El residuo se recogió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3-(3-(3-(7-deuterioimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F97**). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,53 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS *m/z* 434,1 (M+1)⁺.

Método B:

3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**42 g**) (0,20 g, 0,39 mmol) se trató con MeOD (1 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró. Después el residuo se añadió a MeOD (5 ml) y seguido de la adición de Pd al 5 % sobre alúmina (150 mg). La mezcla de reacción se cargó con un globo de D₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3-(3-(3-(7-deuterioimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidín-1-carboxilato de metilo (**F97**). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,53 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS *m/z* 434,1 (M+1)⁺.

Los compuestos representativos de fórmula (I) y fórmula (II) con valores CI₅₀ en el intervalo de 1 nM a 100 nM y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se exponen en la tabla 1.

Tabla 1

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F1		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,50 - 9,48 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 4H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 374,1 (M+1) ⁺ .	0,049
F2		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 4H), 2,40 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 410,1 (M+1) ⁺ .	0,013
F3		MS <i>m/z</i> 417,4 (M+1) ⁺ .	0,09
F4		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,51 - 9,49 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 3,60 - 3,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 438,16 (M+1) ⁺ .	0,035

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F5		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,52 - 9,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H). MS m/z 420,17 ($M+1$) $^+$.	0,034
F6		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 2H), 4,33 - 4,30 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 472,15 ($M+1$) $^+$.	0,026
F7		MS m/z 390,1 ($M+1$) $^+$.	0,078
F8		RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9,73 - 9,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 4,72 (dd, $J = 12,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 4H), 1,72 - 1,55 (m, 2H). MS m/z 404,1 ($M+1$) $^+$.	0,042
F9		RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 - 8,13 (m, 1H), 8,04 - 8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,57 (ddd, $J = 6,8, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$, 1H), 5,71 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75 - 3,06 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,61 - 1,40 (m, 4H). MS m/z 461,1 ($M+1$) $^+$.	0,035
F10		RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 3H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 5,06 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 4H). MS m/z 440,1 ($M+1$) $^+$.	0,023
F11		RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 3H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 5,06 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 4H). MS m/z 440,1 ($M+1$) $^+$.	0,023
F12		RMN ^1H (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 3H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 5,06 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 4H). MS m/z 440,1 ($M+1$) $^+$.	0,032

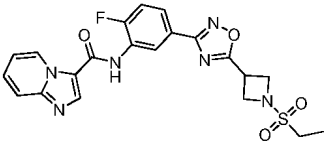
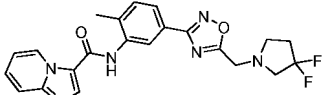
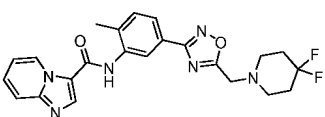
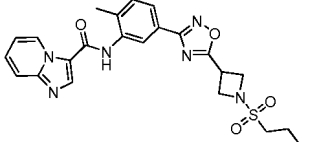
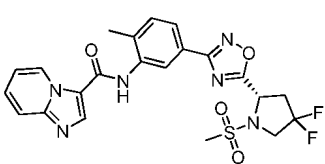
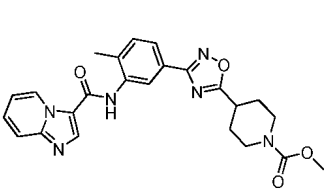
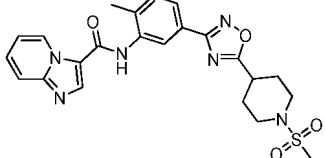
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F13		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 12, 2,0$ Hz, 2H), 7,68 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,06-4,38 (m, 5H) 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS m/z 476,2 (M+1).	0,623
F14		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,52 - 9,50 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 3H), 4,22 - 4,19 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 453,4 (M+1) ⁺ .	0,042
F15		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 4,15-4,44 (m, 5H) 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H) MS m/z 433,3 (M+1).	0,02
F16		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 9,43 (d, $J = 7,0$, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,66 (dd, $J = 7,5$ Hz, 15,2, 2H), 0,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H). MS m/z 481,5 (M+1) ⁺ .	0,035
F17		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H). MS m/z 418,4 (M+1) ⁺ .	0,027
F18		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 - 7,75 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 1H), 3,09-3,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 2H). MS m/z 404,4 (M+1) ⁺ .	0,064
F19		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 - 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76-7,91 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 3H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,22 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS m/z 467,5 (M+1) ⁺ .	0,033

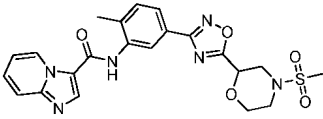
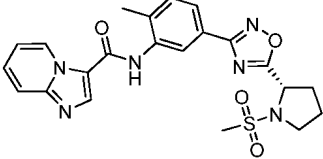
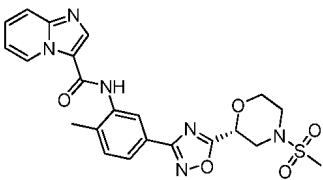
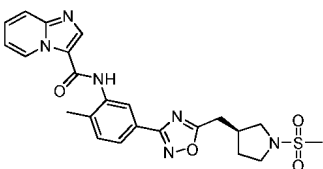
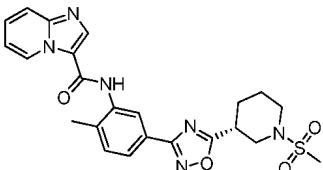
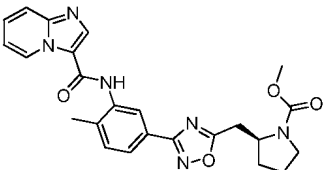
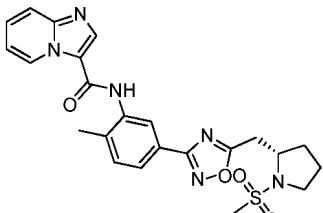
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F20		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,06 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 2H). MS m/z 446,5 (M+1) ⁺ .	0,095
F21		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 12,0$ Hz, 4H). MS m/z 425,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F22		MS m/z 419,2 (M+1) ⁺ .	0,073
F23		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 454,5 (M+1) ⁺ .	0,088
F24		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). MS m/z 475,5 (M+1) ⁺ .	0,08
F25		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,12 (s, 1H), 9,51 - 9,49 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 5,74 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,13 (c, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,87 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 453,5 (M+1) ⁺ .	0,046
F26		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (dt, $J = 0,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 449,0 (M+1) ⁺ .	0,103
F27		MS m/z 479,2 (M+1) ⁺ .	0,997

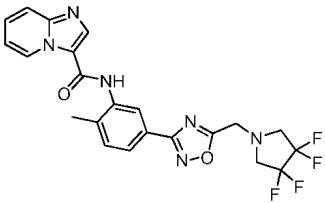
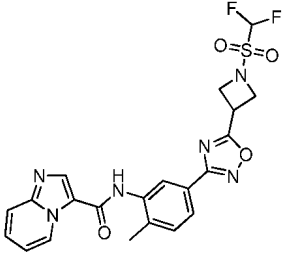
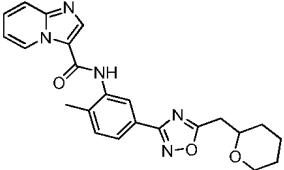
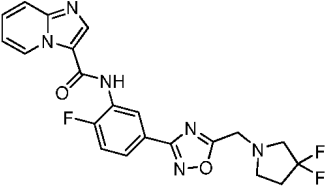
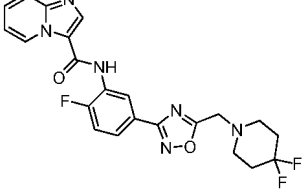
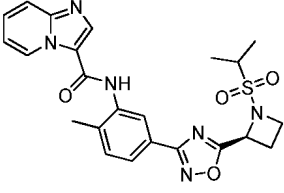
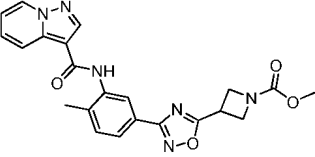
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F28		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9,09 (dd, $J = 2, 7,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8, 10,4$ Hz, 1H), 7,02 (dt, $J = 0,8, 6,8$ Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,00 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS m/z 471,2 (M+1) $^+$.	0,12
F29		MS m/z 439,2 (M+1) $^+$.	0,016
F30		RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 9,71$ (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 9,8$ Hz, 8H). MS m/z 453,2 (M+1) $^+$.	0,02
F31		MS m/z 495,2 (M+1) $^+$.	0,054
F32		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,16 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 5,5, 13,5$ Hz, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,61-5,74 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 11,7, 23,8$ Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 11,7, 23,8$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 503,4 (M+1) $^+$.	0,055
F33		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,05 (s a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,70 (dd, $J = 11,3, 20,4$ Hz, 2H). MS m/z 461,5 (M+1) $^+$.	0,084
F34		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,12 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 2,85-3,15 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,87 (c, $J = 9,5$ Hz, 2H). MS m/z 481,5 (M+1) $^+$.	0,095

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F35		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,73 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 3,1, 8,9$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 3H), 3,52 - 3,31 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 483,5 (M+1) $^+$.	0,066
F36		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,32 (dd, $J = 3,9, 8,5$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,01 - 3,21 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 - 1,87 (m, 4H). MS m/z 467,51 (M+1) $^+$.	0,093
F37		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,15-5,21 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 483,51 (M+1) $^+$.	0,06
F38		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H). MS m/z 481,54 (M+1) $^+$.	0,09
F39		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,52 (dd, $J = 3,5, 4,5$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,9, 6,9$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,70-1,94 (m, 3H). MS m/z 481,54 (M+1) $^+$.	0,049
F40		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 3H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,094
F41		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,72 - 1,88 (m, 3H). MS m/z 481,54 (M+1) $^+$.	0,092

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F42		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	0,013
F43		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 52 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,47 (m, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,024
F44		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 3,07-3,37 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,23-1,59 (m, 6H) MS m/z 418,46 (M+1) ⁺ .	0,017
F45		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,11 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H). MS m/z 443,1 (M+1) ⁺ .	0,09
F46		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,49 (m, 1H), 9,07 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,91 (s, 4H), 2,02 (m, 4H). MS m/z 457,1 (M+1) ⁺ .	0,073
F47		MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	0,047
F48		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,41 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS m/z 433,2 (M+1) ⁺ .	0,08

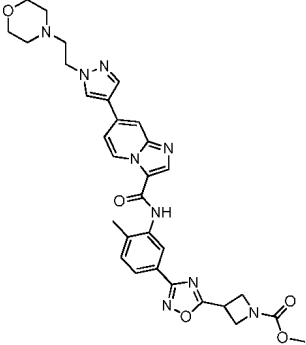
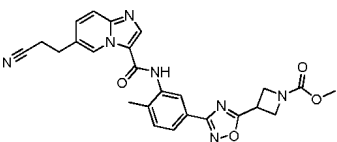
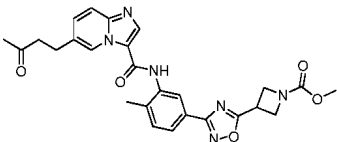
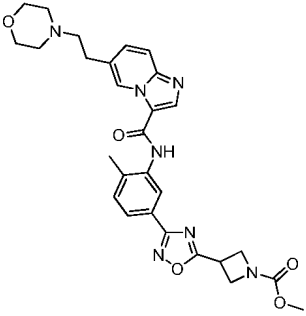
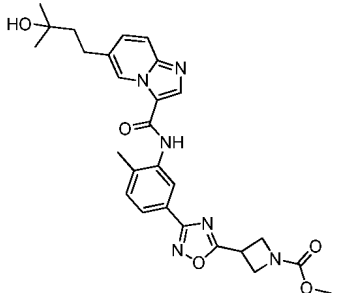
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F49		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,54 - 9,50 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 1,1, 6,9$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 2,3, 11,1$ Hz, 1H), 3,73 (dt, $J = 3,6, 10,9$ Hz, 1H), 3,34 (td, $J = 3,0, 10,8$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,3, 11,1$ Hz, 1H), 2,93 (cd, $J = 7,2, 15,6$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 1H). MS m/z 418,46 (M+1) $^+$.	0,04
F50		MS m/z 439,0 (M+1) $^+$.	0,077
F51		MS m/z 453,2 (M+1) $^+$.	0,043
F52		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,9, 9,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,39-4,10 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) $^+$.	0,218
F53		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 5,4, 11,7$ Hz, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 6,9, 1H$), 4,37 (s, 3H), 4,27 (dd, $J = 5,4, 8,6$ Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,04 (c, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,093
F54		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,49 (dd, $J = 2,5, 5,0$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 3,4, 8,9, 9,6$ Hz, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 19,4$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (d, $J = 15,0$ Hz, 3H). MS m/z 451,1 (M+1) $^+$.	0,037
F55		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,48 - 9,46 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 451,42 (M+1) $^+$.	0,054

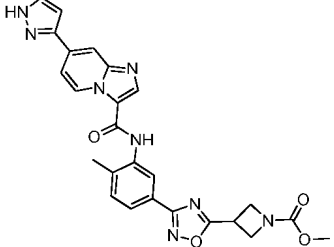
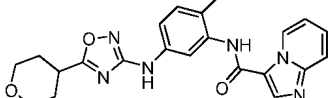
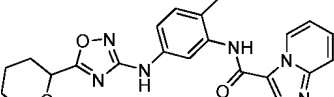
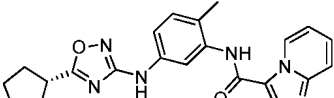
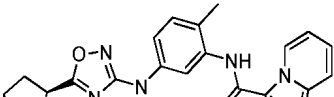
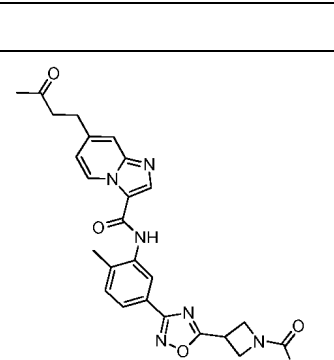
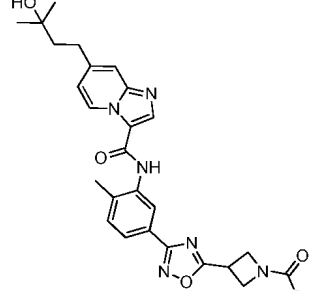
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F56		MS m/z 513,2 (M+1) ⁺ .	0,006
F57		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) ⁺ .	0,13
F58		MS m/z 467,1 (M+1) ⁺ .	0,089
F59		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,38 - 9,36 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 2H). MS m/z 500,52 (M+1) ⁺ .	0,033
F60		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 463,1 (M+1) ⁺ .	0,028
F61		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	0,026
F62		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	0,036

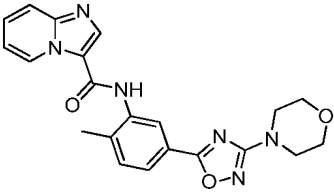
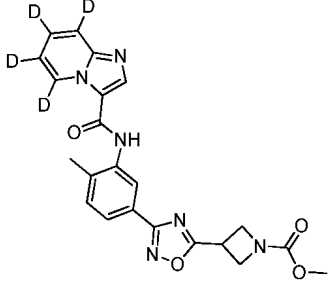
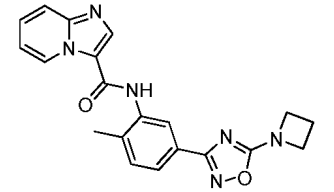
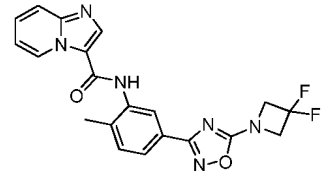
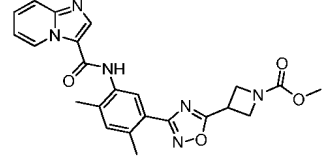
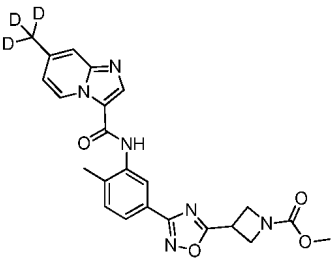
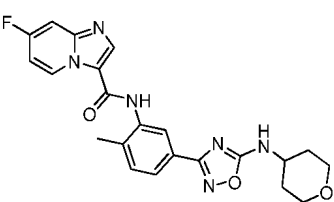
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μ M
F63		MS m/z 612,2 (M+1) ⁺ .	0,013
F64		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0, 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 486,18 (M+1) ⁺ .	0,064
F65		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS m/z 503,2 (M+1) ⁺ .	0,033
F66		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 4,39 - 4,36 (m, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 3,14 - 3,10 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 546,24 (M+1) ⁺ .	0,05
F67		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,76 - 2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	0,029

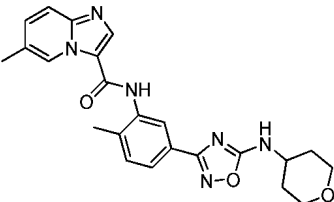
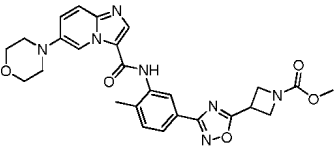
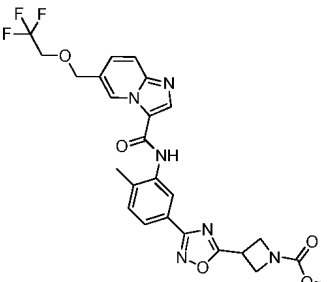
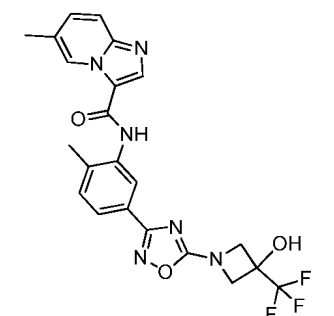
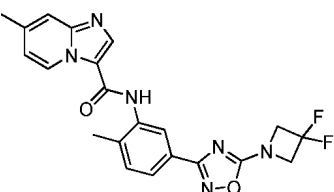
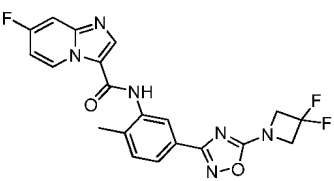
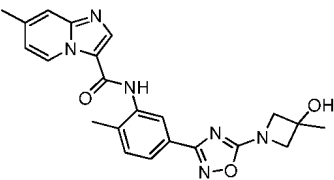
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F68		MS m/z 499,1 (M+1) ⁺ .	0,013
F69		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,039
F70		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,006
F71		MS m/z 405,2 (M+1) ⁺ .	0,011
F72		MS m/z 405,2 (M+1) ⁺ .	0,006
F73		RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,44 - 9,41 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS m/z 503,2 (M+1) ⁺ .	0,03
F74		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,41 - 9,38 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	0,051

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F75		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,41 - 3,38 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 405,16 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,061
F76		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 4,32 - 4,29 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS m/z 438,1 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,051
F77		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,10 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 374,15 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,132
F78		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,16 (s, 1H), 9,52 - 9,50 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 410,13 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,055
F79		MS m/z 447,1 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,037
F80		RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS m/z 450,1 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,044
F81		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,11 (s, 1H), 9,51 - 9,47 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 - 8,53 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H). MS m/z 436,17 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,084

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F82		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H). MS m/z 432,19 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,055
F83		MS m/z 518,2 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,04
F84		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,13 (s, 1H), 9,52 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 1,6, 9,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 545,1 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,038
F85		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,11 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 472,15 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,026
F86		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,21 (s, 1H), 9,43-9,42 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 424,15 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,093
F87		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,04 (s, 1H), 9,49-9,46 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 428,12 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,091
F88		RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,94 (s, 1H), 9,33-9,31 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). MS m/z 418,18 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,062

(continuación)

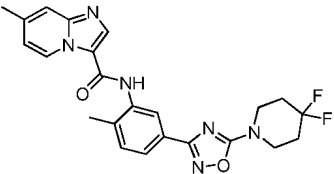
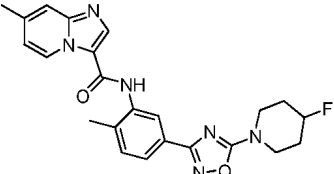
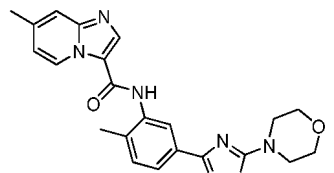
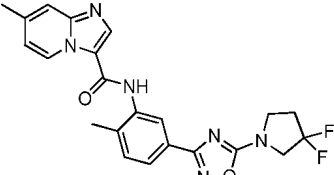
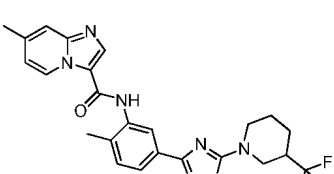

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F89		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 3,77 -3,74 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 4H). MS m/z 452,18 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,031
F90		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 5,02 -4,86 (m, 1H), 3,72 -3,62 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,06 -1,94 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H). MS m/z 434,19 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,033
F91		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 9,93 - 9,31 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,73 -3,71 (m, 4H), 3,61 -3,58 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS m/z 418,18 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,064
F92		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,93 - 9,31 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,05 -3,99 (m, 2H), 3,85 -3,81 (m, 2H), 2,64 -2,54 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS m/z 438,16 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,021
F93		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,17 -4,13 (m, 1H), 4,01 -3,96 (m, 1H), 3,30 -3,21 (m, 2H), 2,82 -2,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,00 -1,97 (m, 1H), 1,84 -1,81 (m, 1H), 1,64 -1,56 (m, 2H). MS m/z 484,18 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,048
F94		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,53 - 9,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,91 -7,88 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,2, 5,6$ Hz, 1H), 7,72 -7,69 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,34 -7,32 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,77 -3,74 (m, 2H), 3,48 -3,46 (m, 1H), 3,29 -3,27 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 -1,94 (m, 1H), 1,88 -1,86 (m, 1H). MS m/z 416,16 ($\text{M}+1$) $^+$.	0,092

Tabla 2

(continuación)

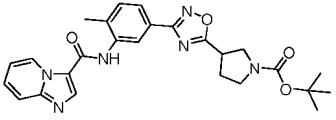
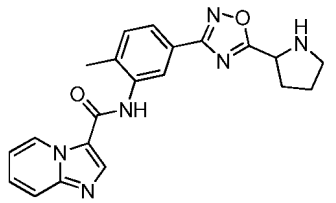
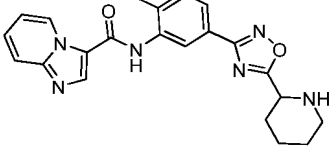
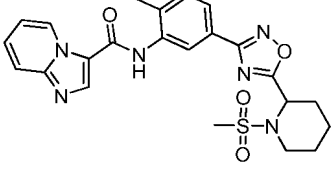
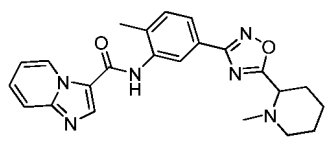
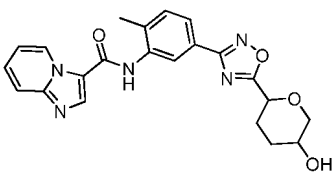
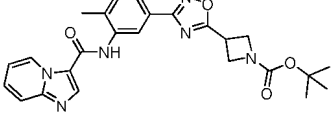
Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F95		MS m/z 527,1 (M+1) ⁺ .	0,019
F96		MS m/z 509,1 (M+1) ⁺ .	0,026
F97		RMN ¹ H (400 MHz, d4-MeOD) δ 9,53 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) MS m/z 434,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F98		RMN ¹ H (400 MHz, d4-MeOD) δ 9,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H) MS m/z 434,1 (M+1) ⁺ .	0,043
F99		MS m/z 525,1 (M+1) ⁺ .	0,049

*FBS al 20 %, de otro modo FBS al 1 %

Los compuestos representativos de fórmula (I) y fórmula (II) con valores Cl_{50} de inhibición de C-kit mayores de 100 nM y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se exponen en la tabla 2.

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F100		MS m/z 537,2 (M+1) ⁺ .	0,198
F101		MS m/z 433,2 (M+1) ⁺ .	0,332
F102		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 - 8,14 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 3H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 4,03 (ddd, J = 12, 4, 4, Hz, 2H), 3,61 (ddd, J = 12, 12, 4 Hz, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), MS m/z 404,1 (M+1) ⁺ .	0,286
F103		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 11,6, 1H), 3,70 (ddd, J = 11,6, 3,2, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,229*
F104		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 11,6, 1H), 3,70 (ddd, J = 11,6, 3,2, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,224*
F105		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,73 - 9,68 (m, 1H), 8,73 - 8,70 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 3H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 3,20 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). MS m/z 503,1 (M+1) ⁺ .	0,505
F106		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,73 - 9,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 4,0, Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 3H), 1,28 (s, 9H). MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,935

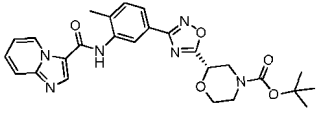
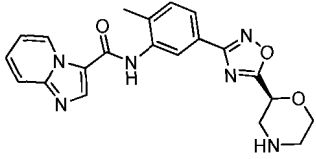
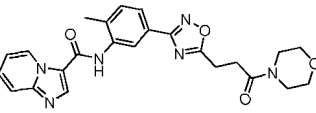
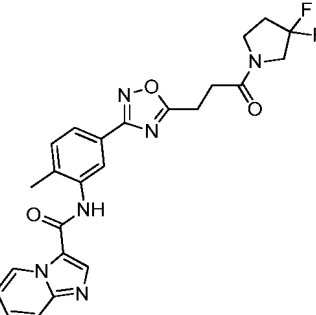
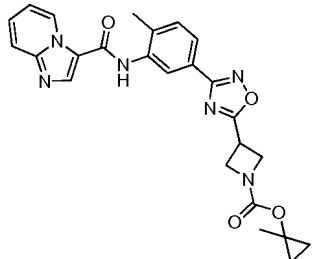
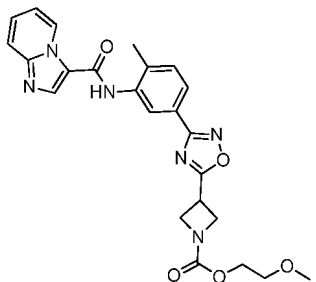
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F107		MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,912
F108		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,73 - 9,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 4,0, Hz, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 3H). MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,648*
F109		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,79 - 8,70 (m, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 3H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 2H). MS m/z 403,2 (M+1) ⁺ .	0,215
F110		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 - 8,13 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,57 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0, 1H), 5,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,80 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,61 - 1,40 (m, 4H). MS m/z 481,2 (M+1) ⁺ .	0,227*
F111		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,14 - 8,13 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,57 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0, 1H), 5,01 - 4,98 (m, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H). MS m/z 417,2 (M+1) ⁺ .	0,243
F112		RMN ¹ H (400 MHz, d ₄ -MeOH) δ 9,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 - 8,13 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,57 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0, 1H), 4,79 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). MS m/z 420,1 (M+1) ⁺ .	0,227
F113		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 12, 2,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 8,0, 1H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (t,d, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 4,06-4,38 (m, 5H) 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H) MS m/z 476,2 (M+1).	0,623

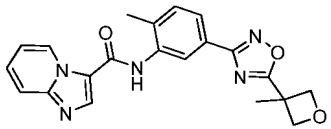
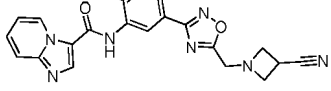
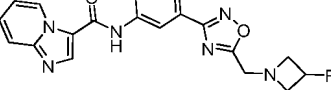
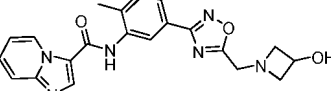
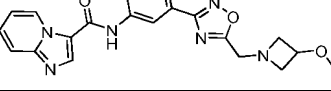
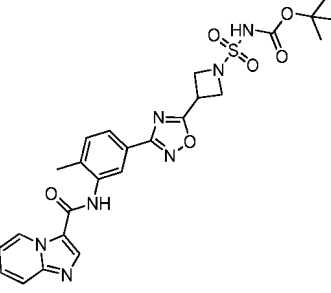
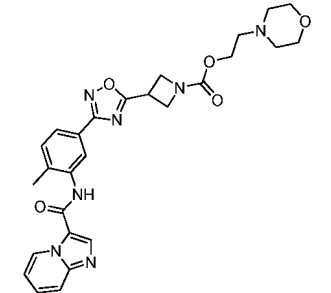
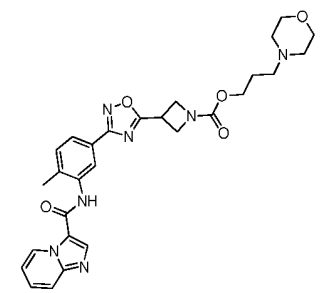
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F114			0,183
F115		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 - 9,49 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 7,86 - 7,84 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). MS m/z 417,43 (M+1) $^+$.	0,464
F116		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,52 - 9,49 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) $^+$.	0,792
F117		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,52 - 9,48 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 1), 2,37 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) $^+$.	0,629
F118		MS m/z 405,42 (M+1) $^+$.	0,936
F119		MS m/z 417,43 (M+1) $^+$.	0,434
F120		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,51-9,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 3H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). MS m/z 525,40 (M+1) $^+$.	0,311
F121		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,49 - 9,47 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 4,97 - 4,93 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,94 - 2,68 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 425,40 (M+1) $^+$.	0,205

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F122		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,52 - (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,08 - 5,05 (m, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) $^+$.	0,296
F123		MS m/z 405,42 (M+1) $^+$.	0,527
F124		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,75 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,426
F125		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,25 - 3,63 (m, 4H), 3,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 481,47 (M+1) $^+$.	0,426
F126		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,52 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 4,11-4,34 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 0,76 - 0,81 (m, 2H), 0,57 - 0,62 (m, 2H). MS m/z 473,50 (M+1).	0,891
F127		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76-7,91 (m, 2H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 4H). MS m/z 477,48 (M+1) $^+$.	0,517

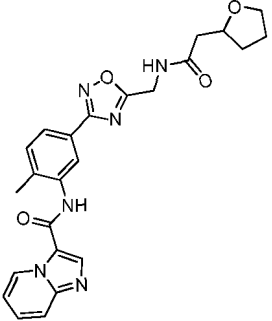
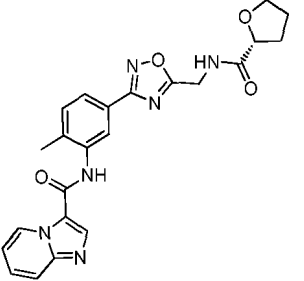
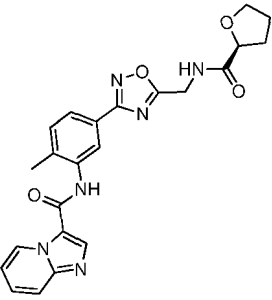
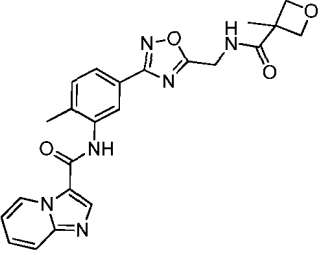
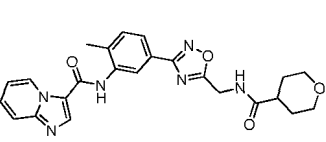
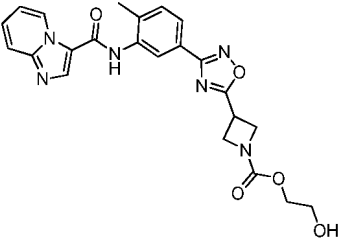
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F128		RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 6,3, 1,6 Hz 1H), 7,31 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,5 (s, 3H). MS m/z 390,2 (M+1) $^+$.	0,14
F129		MS m/z 414,1 (M+1) $^+$.	0,31
F130		MS m/z 407,1 (M+1) $^+$.	0,127
F131		MS m/z 405,2 (M+1) $^+$.	0,738
F132		MS m/z 419,1 (M+1) $^+$.	0,283
F133		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,27 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,55 - 9,51 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 5 H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS m/z 554,59 (M+1) $^+$.	0,138
F134		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,48 (d, J = 6,9, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2 H), 3,31-3,38 (m, 12H), 2,37 (s, 3 H). MS m/z 532,56 (M+1) $^+$.	0,892
F135		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,46 (d, J = 7,0, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1, 1H), 7,24 (t, J = 6,9, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2 H), 3,31-3,38 (m, 14H), 2,37 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 2H). MS m/z 546,59 (M+1) $^+$.	0,75

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F136		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 9,57 (d, $J = 7,0$, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,96 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). MS m/z 375,40 (M+1) $^+$.	0,543
F137		MS m/z 462,2 (M+1) $^+$.	0,792
F138		MS m/z 463,1 (M+1) $^+$.	0,27
F139		MS m/z 491,2 (M+1) $^+$.	0,139
F140		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Hz 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (dt, $J = 0,8$, 6,8 Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 449,0 (M+1) $^+$.	0,103
F141		MS m/z 463,1 (M+1) $^+$.	0,7
F142		MS m/z 419,41 (M+1) $^+$.	0,578
F143		MS m/z 417,43 (M+1) $^+$.	0,314
F144		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 6,9$, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,2$, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 5,7$, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,4-3,98 (m, 10H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 476,50 (M+1) $^+$.	0,963

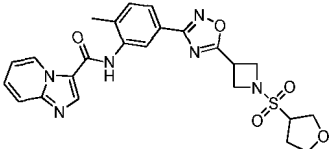
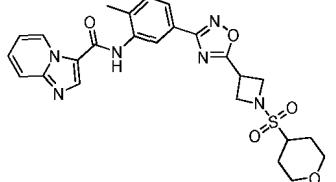
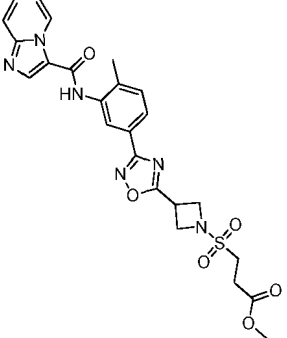
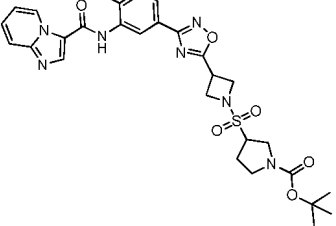
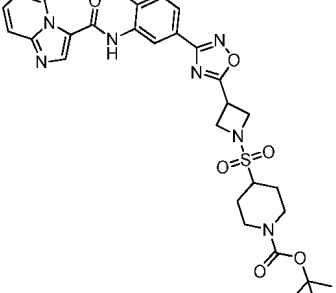
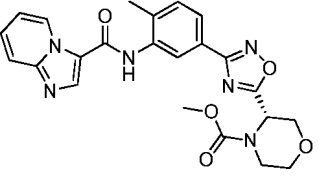
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F145		MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,447
F146		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,9, 1H), 4,62 (d, J = 5,9, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,187
F147		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,9, 1H), 4,62 (d, J = 5,9, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,232
F148		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,0, 1H), 8,81 (t, J = 5,7, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,7, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (t, J = 6,9, 1H), 4,75 (d, J = 5,9, 2H), 4,66 (d, J = 5,9, 2H), 4,27-4,34 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,15
F149		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,61 (d, J = 5,7, 2H), 3,85 (t, J = 5,7, 2H), 3,32 (t, J = 5,7, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,60-1,71 (m, 4H). MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,684
F150		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,9, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (d, J = 5,7, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,19 (s, 6H). MS m/z 463,46 (M+1) ⁺ .	0,718

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F151		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 433,43 (M+1) $^+$.	0,357
F152		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,52 - 9,50 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,52 - 5,48 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). MS m/z 417,43 (M+1) $^+$.	0,738
F153		MS m/z 479,2 (M+1) $^+$.	0,997
F154		MS m/z 457,1 (M+1) $^+$.	0,472
F155		RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 2, 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 10,4 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,00 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS m/z 471,2 (M+1) $^+$.	0,12
F156		RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (m, 1H), 9,10 (dd, J = 2, 7,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 10,4 Hz, 1H), 7,09 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,33 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z 485,2 (M+1) $^+$.	0,124
F157		MS m/z 516,2 (M+1) $^+$.	0,153
F158		MS m/z 519,2 (M+1) $^+$.	0,527

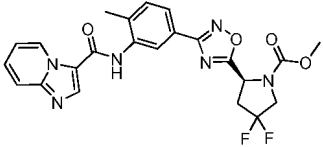
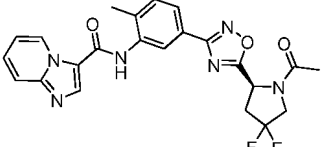
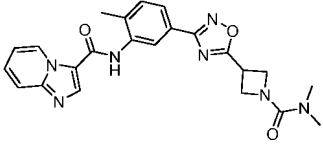
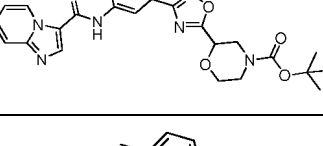
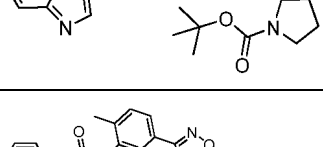
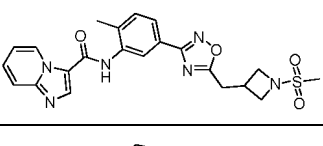
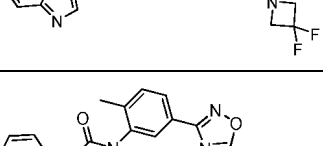
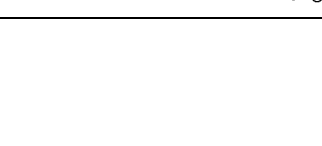

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F159		MS m/z 509,2 (M+1) ⁺ .	0,157
F160		MS m/z 523,2 (M+1) ⁺ .	0,38
F161		MS m/z 525,2 (M+1) ⁺ .	0,145
F162		MS m/z 608,3 (M+1) ⁺ .	0,249
F163		MS m/z 622,4 (M+1) ⁺ .	0,185
F164		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,0, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,7, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,9, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,34 (d, J = 12,0, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,69 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,11 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 464,46 (M+1) ⁺ .	0,269

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F165		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,9, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,3, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1, 1H), 7,27 (t, J = 6,9, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,31 (d, J = 11,7, 1H), 3,89 (d, J = 11,9, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51- 3,44 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 483,51 (M+1) $^+$.	0,362
F166		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (t, J = 6,9, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,34 (d, J = 12,0, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,69 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,11 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 463,46 (M+1) $^+$.	0,163
F167		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,49 (d, J = 7,0, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,3, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1, 1H), 7,27 (t, J = 6,9, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,31 (d, J = 11,7, 1H), 3,89 (d, J = 11,9, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 483,51 (M+1) $^+$.	0,102
F168		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,23 (d, J = 5,8, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0, 1H), 7,31 (t, J = 6,9, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,31-4,45 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,60 - 3,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,358
F169		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,7, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,30 (t, J = 6,5, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,132
F170		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,7, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (t, J = 6,9, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,51- 3,55 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 1H). MS m/z 467,51 (M+1) $^+$.	0,137
F171		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,52 (d, J = 6,9, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,6, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 24,5, 2H), 7,71 (t, J = 8,0, 1H), 7,51 (d, J = 7,9, 1H), 7,33 (t, J = 6,9, 1H), 3,34-4,02 (m, 6H), 2,37 (s, 4H), 1,97 (s, 3H). MS m/z 431,46 (M+1) $^+$.	0,24

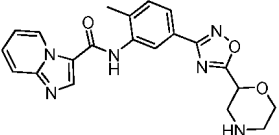
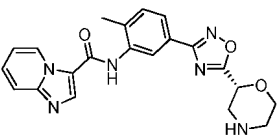
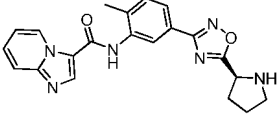
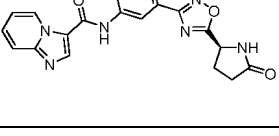
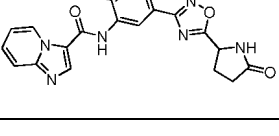
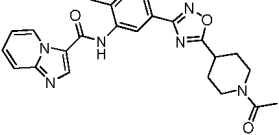
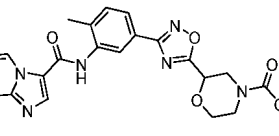
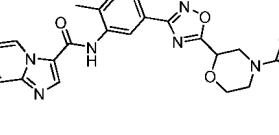
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F172		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,6, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,9, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 483,44 (M+1) $^+$.	0,122
F173		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (d, J = 11,4, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,6, 1H), 5,51-5,60 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 3H). MS m/z 467,44 (M+1) $^+$.	0,212
F174		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,3, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,32 (t, J = 7,9, 2H), 4,16 (d, J = 5,6, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 446,47 (M+1) $^+$.	0,831
F175		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,1, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,03-5,10 (m, 1H), 3,28-3,84 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) $^+$.	0,728
F176		MS m/z 489,54 (M+1) $^+$.	0,452
F177		MS m/z 447,1 (M+1) $^+$.	0,398
F178		MS m/z 467,1 (M+1) $^+$.	0,476
F179		MS m/z 439,2 (M+1) $^+$.	0,119
F180		MS m/z 433,1 (M+1) $^+$.	0,169

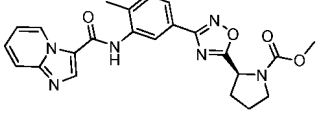
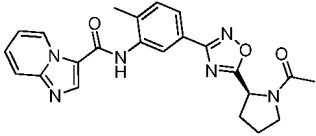
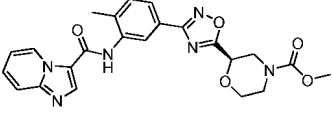
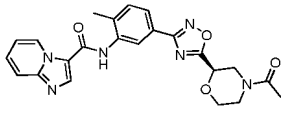
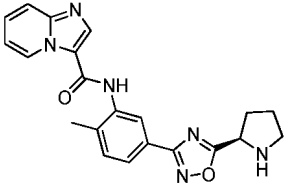
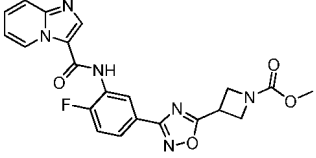
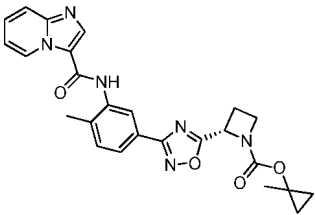
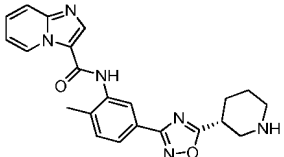
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F181		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,337
F182		MS m/z 433,1 (M+1) ⁺ .	0,259
F183		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 - 9,348 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) ⁺ .	0,454
F184		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,53 - 9,51 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,14 - 3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,496
F185		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,53 - 9,51 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,14 - 3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,452
F186		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,53 - 9,51 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,291
F187		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,53 - 9,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,32

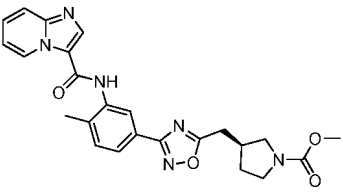
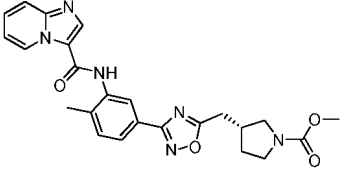
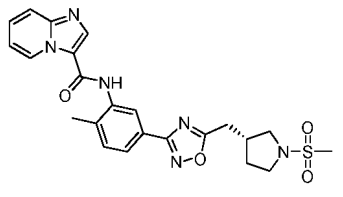
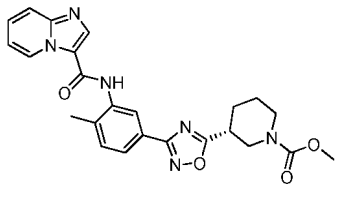
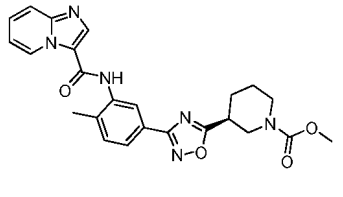
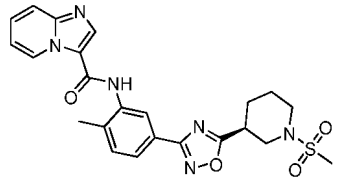
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F188		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,0, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9, 2H), 7,73 - 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1, 1H), 7,25 (d, J = 6,9, 1H), 5,33 (t, J = 7,0, 1H), 4,10-4,15 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,30 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 405,42 (M+1) $^+$.	0,399
F189		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,9, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,7, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,2, 1H), 7,27 (t, J = 6,9, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,9, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 3,30 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 405,42 (M+1) $^+$.	0,824
F190		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,9, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (t, J = 9,1, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,0, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 2H). MS m/z 389,42 (M+1) $^+$.	0,476
F191		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,0, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (t, J = 9,1, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,23 - 5,03 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,38 (m, 3H). MS m/z 403,41 (M+1) $^+$.	0,465
F192		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,0, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 2H). MS m/z 403,41 (M+1) $^+$.	0,672
F193		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,0, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,01-2,15 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H). MS m/z 445,49 (M+1) $^+$.	0,354
F194		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,2, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,26 (t, J = 7,2, 1H), 5,01-5,11 (m, 1H), 3,94 - 4,19 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 463,46 (M+1) $^+$.	0,105
F195		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,57 - 9,44 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,19 - 4,96 (m, 1H), 3,94 - 4,19 (m, 6H), 3,34 - 3,10 (m, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,566

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F196		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,9, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (t, J = 7,6, 2H), 5,31 - 5,15 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 1,99 (s a, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,475
F197		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,9, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 - 1,87 (m, 6H). MS m/z 431,46 (M+1) $^+$.	0,46
F198		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,2, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,26 (t, J = 7,2, 1H), 5,01-5,11 (m, 1H), 3,94 - 4,19 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 463,46 (M+1) $^+$.	0,142
F199		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,57 - 9,44 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,19 - 4,96 (m, 1H), 3,94 - 4,19 (m, 6H), 3,34 - 3,10 (m, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,509
F200		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,9, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (t, J = 9,1, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 1H), 3,49 - 3,30 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 2H). MS m/z 389,42 (M+1) $^+$.	0,395
F201		MS m/z 437,2 (M+1) $^+$.	0,443
F202		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (t, J = 6,9, 1H), 5,51-5,63 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,91 - 0,70 (m, 1H), 0,56 (s, 3H). MS m/z 473,50 (M+1) $^+$.	0,208
F203		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,0, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,25 (t, J = 6,4, 1H), 3,61-3,74 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,81-1,92 (m, 4H). MS m/z 403,45 (M+1) $^+$.	0,826

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F204		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,53 (d, J = 6,9, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0, 1H), 7,83 (d, J = 7,9, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,34 (t, J = 6,9, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,08 (t, J = 7,2, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,69 (s, 1H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,2
F205		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,53 (d, J = 6,9, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0, 1H), 7,83 (d, J = 7,9, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,34 (t, J = 6,9, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,08 (t, J = 7,2, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,69 (s, 1H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,284
F206		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,52 (d, J = 7,0, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,7, 1H), 7,90 (d, J = 9,0, 1H), 7,84 (dd, J = 1,7, 7,9, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,33 (t, J = 6,9, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, J = 8,0, 10,0, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H). MS m/z 481,54 (M+1) $^+$.	0,169
F207		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,43 (m, 1H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,141
F208		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,43 (m, 1H). MS m/z 461,49 (M+1) $^+$.	0,134
F209		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,52 (dd, J = 3,5, 4,5, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,7, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,32 (dd, J = 5,9, 6,9, 1H), 3,84 (d, J = 11,7, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,70-1,94 (m, 3H). MS m/z 481,54 (M+1) $^+$.	0,148

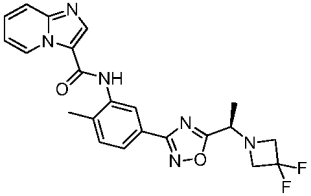
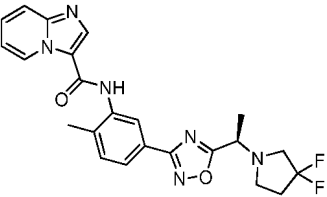
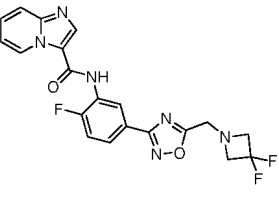
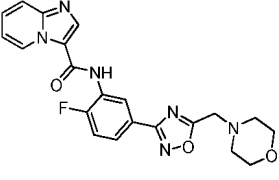
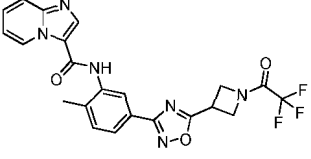
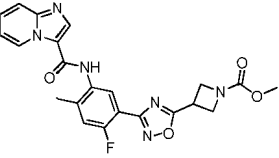
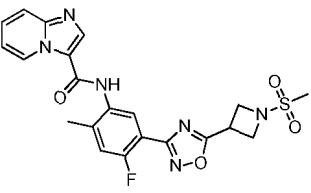
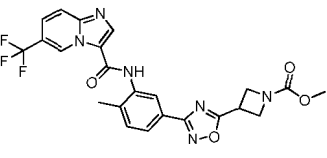
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F210		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,46 (d, J = 7,0, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,7, 1H), 7,83 (d, J = 9,0, 1H), 7,76 (dd, J = 1,7, 7,9, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,1, 1H), 7,26 (t, J = 6,9, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,91 (d, J=7,0, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88-2,01 (m, 1H), 1,61 (d, J = 11,1, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,02-1,15 (m, 2H). MS m/z 517,59 (M+1) $^+$.	0,71
F211		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,53 (d, J = 6,9, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,1, 1H), 7,83 (d, J = 7,8, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0, 1H), 7,33 (t, J = 6,6, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,33 - 3,11 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,01 s (a, 1H), 1,81 (s a, 3H), 1,33 (s, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) $^+$.	0,106
F212		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,50 (d, J = 6,9, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 1H), 3,65-3,89 (m, 5 H), 2,36 (s, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H). MS m/z 447,46 (M+1) $^+$.	0,17
F213		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,48 (d, J = 6,9, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,7, 1H), 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,22 (t, J = 6,9, 1H), 5,21-5,42 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 - 1,96 (m, 3H), 1,25 (c, J = 6,7, 4H). MS m/z 467,51 (M+1) $^+$.	0,137
F214		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 9,52 (d, J = 7,0, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,7, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,32 (t, J = 6,4, 1H), 3,95 (s a, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,98 (d, J = 7,1, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,70 (d, J = 12,1, 2H), 1,19 (c, J = 12,1, 2H). MS m/z 475,51 (M+1) $^+$.	0,142
F215		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,51 (d, J = 6,9, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,7, 1H), 7,88 (d, J = 9,0, 1H), 7,83 (dd, J = 1,7, 7,9, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (t, J = 6,5, 1H), 3,55 (d, J = 11,9, 2H), 3,03 (d, J = 7,1, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,45-2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s a, 1H), 1,81 (d, J = 10,9, 2H), 1,29 (c, J = 10,9, 2H). MS m/z 495,57 (M+1) $^+$.	0,175
F216		MS m/z 403,45 (M+1) $^+$.	0,519

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F217		MS m/z 519,2 (M+1) ⁺ .	0,173
F218		MS m/z 505,1 (M+1) ⁺ .	0,155
F219		MS m/z 499,2 (M+1) ⁺ .	0,158
F220		MS m/z 520,2 (M+1) ⁺ .	0,69
F221		MS m/z 523,0 (M+1) ⁺ .	0,851
F222		MS m/z 501,0 (M+1) ⁺ .	0,376
F223		MS m/z 493,1 (M+1) ⁺ .	0,151
F224		MS m/z 523,2 (M+1) ⁺ .	0,854
F225		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 (d, J = 6,9, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (t, J = 6,9, 1H), 4,44 - 4,69 (m, 7H), 3,27-3,38 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H). MS m/z 447,50 (M+1) ⁺ .	0,239

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F226		MS m/z 439,2 (M+1) ⁺ .	0,112
F227		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z 453,0 (M+1) ⁺ .	0,119
F228		MS m/z 429,1 (M+1) ⁺ .	0,341
F229		MS m/z 423,1 (M+1) ⁺ .	0,245
F230		MS m/z 471,2 (M+1) ⁺ .	0,217
F231		MS m/z 451,1 (M+1) ⁺ .	0,439
F232		MS m/z 471,1 (M+1) ⁺ .	0,489
F233		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6, 1H), 8,01 (d, J = 9,5, 1H), 7,86 (dd, J = 1,7, 7,9, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 9,5, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 4,39-4,10 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) ⁺ .	0,218

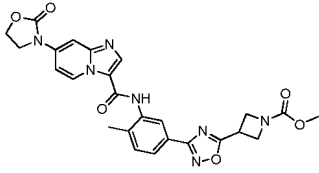
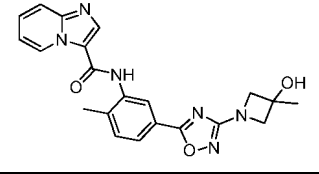
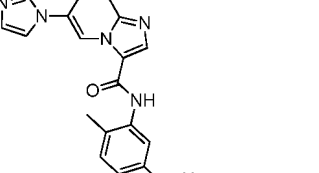
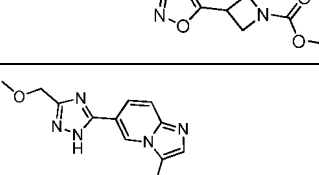
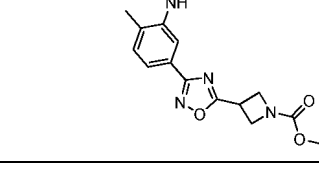
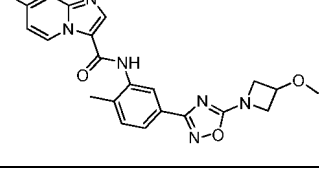
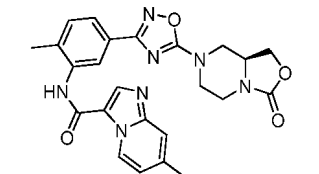
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F234		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 7,0$, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,86 (dd, $J = 5,8$, 13,8, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,30 (t, $J = 6,9$, 1H), 4,77 (dt, $J=6,3$, 12,5, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (dd, $J = 5,3$, 8,6, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 6,3$, 6H). MS m/z 461,49 ($M+1$) $^+$.	0,245
F235		MS m/z 458,1 ($M+1$) $^+$.	0,181
F236		MS m/z 457,9 ($M+1$) $^+$.	0,103
F237		MS m/z 483,2 ($M+1$) $^+$.	0,109
F238		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,0$, 7,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 501,43 ($M+1$) $^+$.	0,13
F239		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,45 (td, $J = 1,2$, 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 8,8$, 1,2, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,18 (dt, $J = 1,2$, 8,0 Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). MS m/z 489,2 ($M+1$) $^+$.	0,831
F240		MS m/z 447,1 ($M+1$) $^+$.	0,249
F241		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,8$, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS m/z 561,24 ($M+1$) $^+$.	0,115

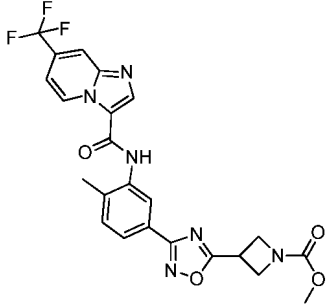
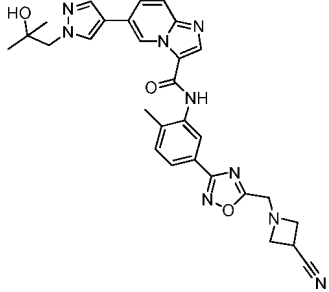
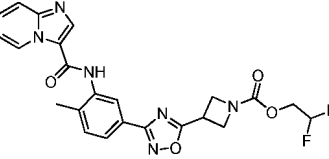
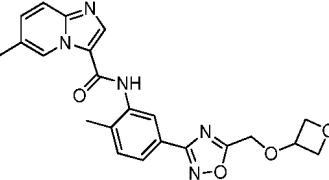
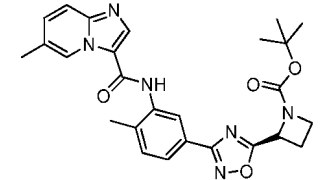
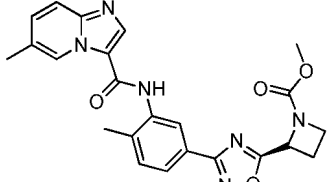
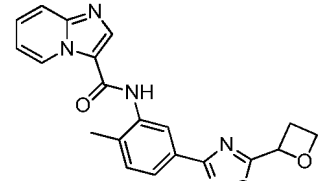
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F242		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,29 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 4,38 - 4,36 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3 H). MS m/z 451,15 (M+1) $^+$.	0,812
F243		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,50 - 9,47 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 - 8,09 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 3H), 4,36 - 4,33 (m, 2H), 2,37 (s, 3 H). MS m/z 453,17 (M+1) $^+$.	0,31
F244		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,52 - 9,49 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 3H), 4,27 - 4,24 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3 H). MS m/z 457,17 (M+1) $^+$.	0,176
F245		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 10,13 - 10,12 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 474,17 (M+1) $^+$.	0,178
F246		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS m/z 490,20 (M+1) $^+$.	0,317
F247		MS m/z 505,1 (M+1) $^+$.	0,328
F248		RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 374,15 (M+1) $^+$.	0,132
F249		MS m/z 447,1 (M+1) $^+$.	0,426

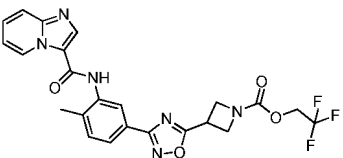
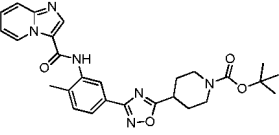
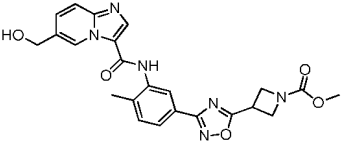
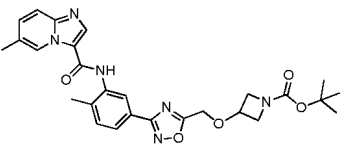
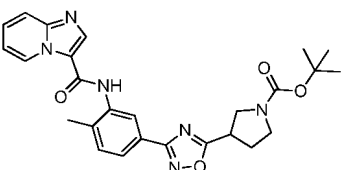
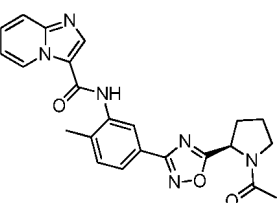
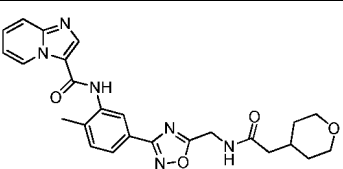
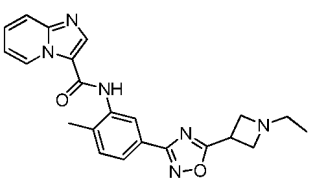
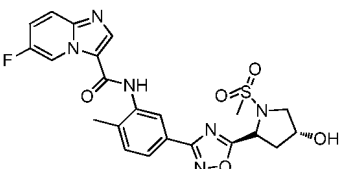
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F250		MS m/z 518,1 (M+1) ⁺ .	0,114
F251		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,51 -9,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 -7,82 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 -7,26 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). MS m/z 404,16 (M+1) ⁺ .	0,157
F252		MS m/z 498,7 (M+1) ⁺ .	0,421
F253		MS m/z 543,7 (M+1) ⁺ .	0,215
F254		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 9,33 -9,31 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,45 -4,38 (m, 3H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS m/z 418,18 (M+1) ⁺ .	0,111
F255		RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 9,32 -9,31 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,43 -4,38 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 3H), 3,70 -3,67 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 473,18 (M+1) ⁺ .	0,129
F256		MS m/z 494,2 (M+1) ⁺ .	0,106

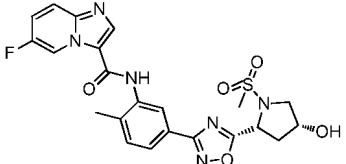
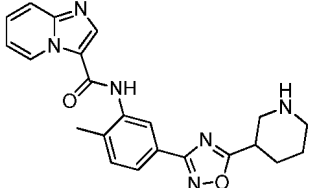
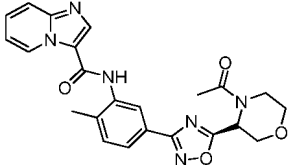
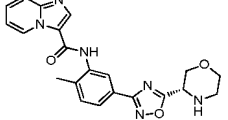
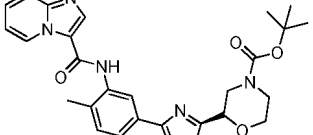
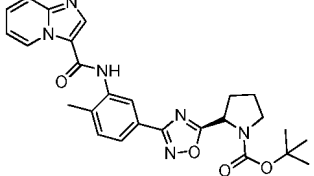
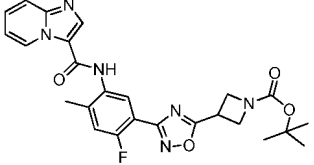
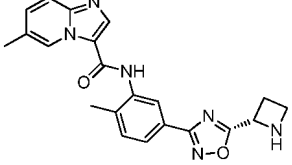
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F257		MS m/z 501,14 (M+1) ⁺ .	0,13
F258		MS m/z 552,24 (M+1) ⁺ .	0,146
F259		MS m/z 483,15 (M+1) ⁺ .	0,177
F260		MS m/z 420,17 (M+1) ⁺ .	0,205
F261		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	0,291
F262		MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	0,309
F263		MS m/z 376,13 (M+1) ⁺ .	0,35

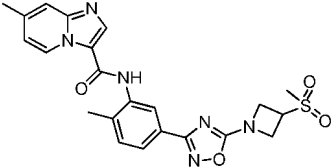
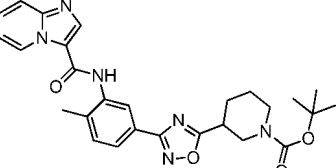
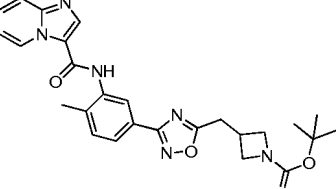
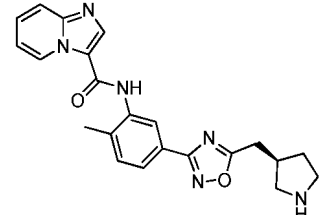
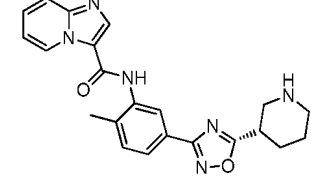
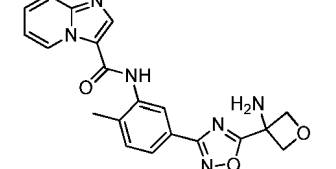
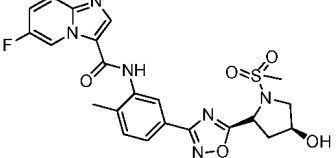
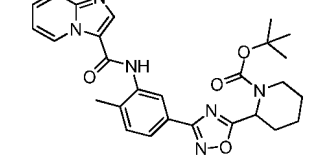
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F264		MS m/z 501,14 (M+1) ⁺ .	0,438
F265		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	0,505
F266		MS m/z 463,16 (M+1) ⁺ .	0,523
F267		MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	0,65
F268		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	0,912
F269		MS m/z 431,17 (M+1) ⁺ .	1,012
F270		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	1,038
F271		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,12
F272		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,139

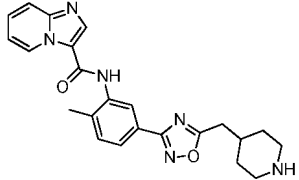
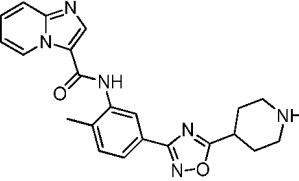
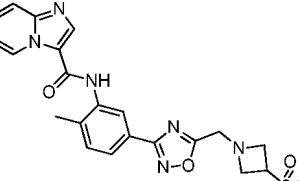
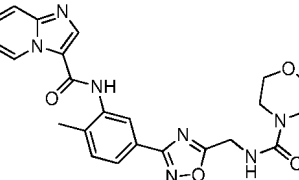
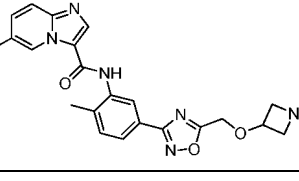
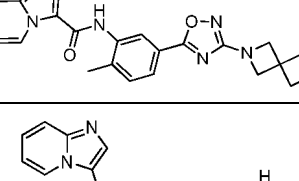
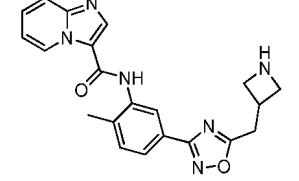
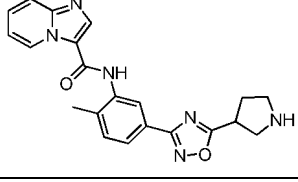
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F273		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,168
F274		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,204
F275		MS m/z 447,18 (M+1) ⁺	1,233
F276		MS m/z 405,17 (M+1) ⁺	1,243
F277		MS m/z 505,21 (M+1) ⁺ .	1,247
F278		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	1,278
F279		MS m/z 493,19 (M+1) ⁺ .	1,284
F280		MS m/z 389,15 (M+1) ⁺ .	1,309

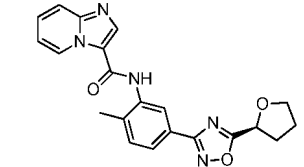
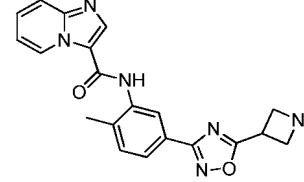
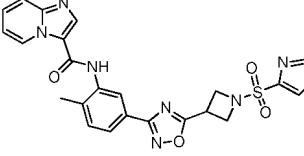
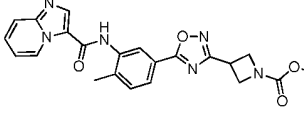
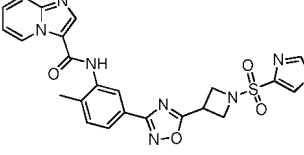
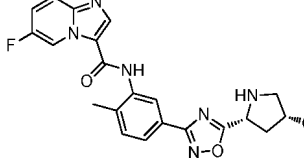
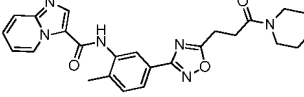
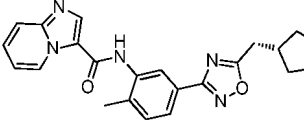
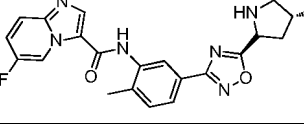
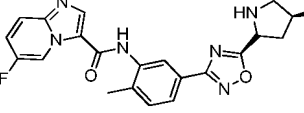
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F281		MS m/z 467,15 (M+1) ⁺ .	1,373
F282		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	1,6*
F283		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	1,633
F284		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,649
F285		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,673
F286		MS m/z 391,14 (M+1) ⁺ .	1,681
F287		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,681
F288		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	1,78*

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F289		MS m/z 417,19 (M+1) ⁺ .	1,884
F290		MS m/z 403,19 (M+1) ⁺	1,887
F291		MS m/z 467,15 (M+1) ⁺ .	1,921
F292		MS m/z 462,18 (M+1) ⁺ .	1,934
F293		MS m/z 419,17 (M+1) ⁺ .	2,153
F294		MS m/z 417,17 (M+1) ⁺ .	2,201
F295		MS m/z 389,17 (M+1) ⁺	2,203
F296		MS m/z 389,17 (M+1) ⁺	2,443

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F297		MS m/z 390,15 (M+1) ⁺ .	2,79
F298		MS m/z 375,16 (M+1) ⁺	2,857
F299		MS m/z 505,14 (M+1) ⁺ .	3,52
F300		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	3,56
F301		MS m/z 519,16 (M+1) ⁺ .	3,97
F302		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	4,33
F303		MS m/z 474,21 (M+1) ⁺ .	4,64
F304		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	5,23
F305		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	8,08
F306		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺	8,37

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Datos físicos	c-kit (Mo7e) μM
F307		MS m/z 505,17 (M+1) ⁺	>10
F308		MS m/z 529,21 (M+1) ⁺	>10
F309		MS m/z 511,14 (M+1) ⁺	>10
F310		MS m/z 543,21 (M+1) ⁺	>10

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

Ensayos

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en el presente documento se analizaron para medir su capacidad para inhibir las cinasas c-kit y PDGFR usando el ensayo apropiado descrito a continuación: la inhibición de c-Kit se evaluó usando el ensayo de proliferación celular Mo7e, y la inhibición de PDGFR se evaluó usando el ensayo de proliferación celular Rat A10 y el ensayo de proliferación celular TG/HA-VSMC humana.

Ensayo de proliferación de células Mo7e

- 10 Los compuestos de la Tabla 1 y la Tabla 2 se probaron para la inhibición de la proliferación dependiente de SCF usando células Mo7e humanas que expresan endógenamente c-kit en un formato de 384 pocillos. Se evaluaron los compuestos de prueba diluidos en serie tres veces ($C_{\text{máx}} = 10 \text{ mM}$) para determinar su actividad antiproliferativa de células Mo7e estimuladas con SCF recombinante humano. Después de 48 horas de incubación a 37 °C, la viabilidad celular se midió agregando 25 μl de CellTiter Glo (Promega) a las células y la luminiscencia se midió con una
- 15

cámara CLIPR CCD (Molecular Devices).

Ensayo de proliferación de células A10 de rata

- 5 Las células A10 de rata (ATCC) se resuspendieron en DMEM suplementado con FBS al 1 % o FBS al 20 % y 10 ng/ml de PDGF-BB de rata recombinante a 20.000 células/ml. Las células se dividieron en alícuotas en placas de 384 pocillos a 50 µl/pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Se añadieron a cada pocillo 0,5 µl de compuesto de ensayo diluido en serie 3 veces en DMSO. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 68 horas más. Se añadieron 25 µl de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y las placas se incubaron en el banco durante 15 minutos.
- 10 Luego se leyó la luminiscencia usando una cámara CLIPR CCD (Molecular Devices).

Ensayo de proliferación de células TG/HA-VSMC humanas

- 15 Las células humanas TG/HA-VSMC (ATCC) se resuspendieron en DMEM suplementado con FBS al 1 % y 30 ng/ml de PDGF-BB humano recombinante a 60.000 células/ml. Las células se dividieron en alícuotas en placas de 384 pocillos a 50 µl/pocillo y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Se añadieron a cada pocillo 0,5 µl de compuesto de ensayo diluido en serie 3 veces en DMSO. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 68 horas más. Se añadieron 25 µl de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y las placas se incubaron en el banco durante 15 minutos.
- 20 Luego se leyó la luminiscencia usando una cámara CLIPR CCD (Molecular Devices).

Ciertos resultados del ensayo

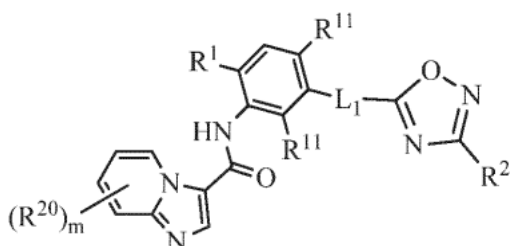
- Diversos compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas, por ejemplo, según lo indicado por los ensayos descritos en el presente documento y presentados en la Tabla 1 y la Tabla 2. El valor de CI_{50} se da como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión que provoca una respuesta a medio camino entre la respuesta inicial y la máxima. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) que tienen CI_{50} específica para los valores de inhibición de c-kit menores o iguales a 100 nM se enumeran en la Tabla 1, mientras que ciertos compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) que tienen CI_{50} específica para los valores de inhibición de c-kit mayores de 100 nM se enumeran en la Tabla 2.
- 25
- 30

- En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 1 µM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 500 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 200 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 100 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 50 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 25 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 10 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 5 nM. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) tienen valores de CI_{50} para la inhibición de c-kit en el intervalo de 1 nM a 2,5 nM.
- 35
- 40

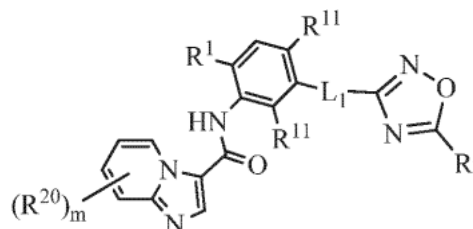
- Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son con fines ilustrativos únicamente y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a los expertos en la materia a la luz de los mismos.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable:



Fórmula (I)



Fórmula (II)

5

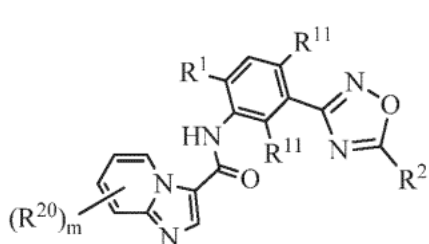
en donde:

- 10 m es 1 y R^{20} se selecciona entre H, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , deuterio, alquilo C_1-C_6 deuterado, $-CN$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(O)R^4$, R^{10} , $-(CR^{9_2})_nR^{10}$, $-(CR^{9_2})_nO$, $-(CR^{9_2})_nR^4$, $-(CR^{9_2})_nO(CR^{9_2})_nR^7$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-(CR^{9_2})_nCN$;
 o m es 4 y R^{20} es deuterio;
 R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 y halo;
 cada R_{11} se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C_1-C_6 ;
 15 L_1 es un enlace, $-NH-$ o $-C(O)NH-$;
 L_2 es $-(CR^{9_2})_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^{9_2})_nO-$, $-NH-$, $-(CR^{9_2})_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)(CR^{9_2})_n-$, $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)-$ o $-(CR^{9_2})_nNR^4C(=O)O-$;
 R^2 es R^3 o L_2R^3 ;
 R^3 se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R^3 está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo C_1-C_6 , $-CN$, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^{9_2})_nOR^4$, $-O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^{9_2})_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4(CR^{9_2})_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8 , $-(CR^{9_2})_nR^8$, alcoxi C_1-C_6 deuterado, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^{9_2})_nOR^4$, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C_1-C_6 , un dioxano espiroenlazado, un tetrahydrofuranil espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C_1 , un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OR^4$ y R^8 ;
 20 cada R^4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;
 R^5 es un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N u O o un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 ;
 cada R^6 se selecciona independientemente entre $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ y $-(CR^{9_2})_nOR^4$;
 cada R^7 se selecciona independientemente entre haloalquilo C_1-C_6 ;
 30 R^8 se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,
 en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R^8 están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;
 cada R^9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;
 45 R^{10} se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin

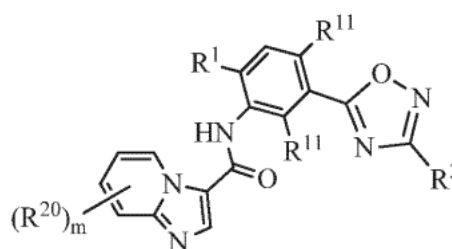
sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona,

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

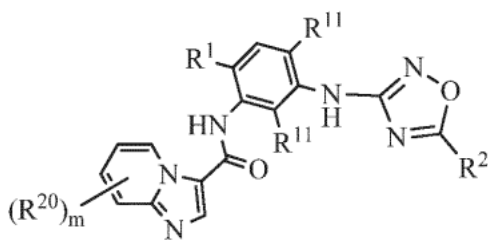
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o fórmula (IIb):



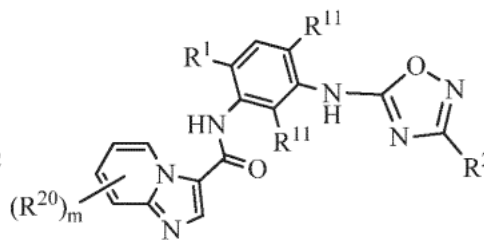
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

20 en donde:

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

o m es 4 y R²⁰ es deuterio;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ y halo;

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo C₁-C₆;

L₂ es -(CR⁹)_n-, -CHR⁹-, -(CR⁹)_nO-, -NH-, -(CR⁹)_nC(=O)-, -C(=O)O(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nOC(=O)NR⁴-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)(CR⁹)_n-, -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)- o -(CR⁹)_nNR⁴C(=O)O-;

R² es R³ o L₂R³;

R³ se selecciona entre un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R³ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ halo, -CN, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁵, -(CR⁹)_nOR⁴, -O(CR⁹)_nOR⁴, -C(=O)O(CR⁹)_nOR⁴, -N(R⁴)₂, -C(=O)NR⁴, -NR⁴C(=O)OR⁴, -NR⁴C(=O)(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴(CR⁹)_nOR⁴, -NR⁴S(=O)₂R⁴, -N(C(=O)OR⁴)₂, R⁸, -(CR⁹)_nR⁸, alcoxi C₁-C₆ deuterado, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(R⁴)₂, -S(=O)₂NHC(=O)OR⁴, -S(=O)₂(CR⁹)_nOR⁴, un dioxolano espiroenlazado, un dioxolano espiroenlazado que está sustituido con alquilo C₁-C₆, un dioxano espiroenlazado, un tetrahidrofuranli espiroenlazado, un oxetano espiroenlazado, una ciclobutanona espiroenlazada, un ciclobutanol espiroenlazado, un puente alquilo C₁, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, halo, haloalquilo

- C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OR^4$ y R^8 ;
 cada R^4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1C_6 ;
 R^5 es un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N u O o un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1C_6 ;
 cada R^6 se selecciona independientemente entre $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ y $-(CR^9)_nOR^4$; cada R^7 se selecciona independientemente entre haloalquilo C_1-C_6 ;
 R^8 se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;
 cada R^9 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1C_6 ;
 R^{10} se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir, un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona y una pirrolidin-2-ona, en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, el heteroarilo de 5 miembros sustituido con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y $-S(O)_2R^4$;
 t es 1, 2 o 3 y
 cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona entre $-CH_3$ y F o R^1 es $-CH_3$.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, F y $-CH_3$ o cada R^{11} es H.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 se selecciona entre un heterocicloalquilo sin sustituir de 4 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, una piperidinona, una oxazolidin-2-ona, una pirrolidinona, una pirrolidin-2-ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4 a 6 miembros de R^3 está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1C_6 , halo, $-CN$, haloalquilo C_1C_6 , $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9)_nOR^4$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9)_nOR^4$, $-R^8$, $-(CR^9)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9)_nOR^4$ y un puente alquilo C_1 .
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, i-propilo y t-butilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada R^5 es ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con un metilo o morfolinilo.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre CH_2F , $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ y $-CF_3$.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^8

5 a) se selecciona entre un fenilo sin sustituir, heteroarilo de 5 a 6 sin sustituir con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, un heteroarilo de 5 miembros sin sustituir con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sin sustituir con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, un heteroarilo sustituido de 5 a 6 miembros con
 10 de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, un heterocicloalquilo sustituido de 4 a 6 miembros con de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O y una tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona, en donde el heteroarilo sustituido de 5 a 6 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido de R⁸ están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y -C(=O)OR⁴,

o
 15 b) se selecciona entre piridinilo, pirazolilo tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃ y -C(=O)OC(CH₃)₃.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R³

20 a) se selecciona entre azetidino, azetidino-1-ilo, azetidino-2-ilo, azetidino-3-ilo, pirrolidinilo, pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo, piperidinilo, piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, oxetanol, oxetano-2-ilo, oxetano-3-ilo, morfolinilo, morfolino-2-ilo, morfolino-3-ilo y morfolino-4-ilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -CH₂CH₃, F, -CF₃, -CN, -OH, -C(=O)CF₃, -OCH₃, -C(=O)OCH₃, -
 25 C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -NHC(=O)OC(CH₃)₃, -NHC(=O)OCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -S(=O)₂CH(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₂CH₂OCH₃, -S(=O)₂CHF₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHC(=O)OC(CH₃)₃, un puente alquilo C₁, -C(=O)OR⁵, -S(=O)₂R⁸, -(CR⁹)_nR⁸ y R⁸,

30 o
 b) es azetidino sustituido con -C(=O)OCH₃.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde m es 1 y

35 a) R²⁰ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁C₆, haloalquilo C₁C₆, deuterio, alquilo C₁C₆ deuterado, -CN, -(CR⁹)_nOR⁴, -C(O)R⁴, R¹⁰, -(CR⁹)_nR¹⁰, -(CR⁹)_nO(CR⁹)_nR⁷, -(CR⁹)_nC(=O)R⁴, -OR⁴ y -(CR⁹)_nCN,

b) R²⁰ se selecciona entre H, -D, -F, -CH₃, -CF₃, -CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂C(=O)CH₃, -CD₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CHF₂ y -CH₂OCH₂CH₂F,

40 c) R²⁰ es -CH₃,

o
 d) R²⁰ es H.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

45 a) R¹⁰ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, piperazinilo, piperazino-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁C₆, -(CR⁹)_nOR⁴, -
 50 (C(R⁹)₂)_nC(O)OR⁴, -(C(R⁹)₂)_nR⁵ y -S(=O)₂R⁴,

b) R¹⁰ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, piperidino-1-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, piperazinilo, piperazino-1-ilo, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, imidazolilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -
 55 CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -S(O)₂CH₃ y -CH₂CH₂R⁵,

o
 c) R¹⁰ se selecciona entre una oxazolidino-2-ona y una pirrolidino-2-ona.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde m es 4 y R²⁰ es deuterio.

60 15. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

N-{5-[3-(azetidino-1-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[3-(3,3-difluoroazetidino-1-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 65 N-(2-metil-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-{5-[3-(4,4-difluoropiperidino-1-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-{5-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidid-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 5 N-(2-metil-5-[5-(oxolan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-(oxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-(5,5-difluorooxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(2S)-5,5-difluorooxan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(2R)-5,5-difluorooxan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(5-[5-(1-metanosulfonilazetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo;
 N-(2-metil-5-[5-[1-(propan-1-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 N-(2-metil-5-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-(oxolan-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[1-(etanosulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3,3-difluoroazetidid-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 N-(2-metil-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-(1-sulfamoilazetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(5-[5-[(2S)-1-metanosulfonilazetidid-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-(3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de metilo;
 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(5-[5-[1-(etanosulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-(5-[5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[1-(butan-1-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(2S)-4,4-difluoro-1-metanosulfonilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(4-metanosulfonilmorfolin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 N-(5-[5-[(2S)-1-metanosulfonilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(2R)-4-metanosulfonilmorfolin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 45 N-(5-[5-[(3S)-1-metanosulfonilpirrolidin-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3R)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 50 (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilpirrolidin-1-carboxilato de metilo;
 N-[5-[5-[(2S)-1-metanosulfonilpirrolidin-2-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 55 N-(2-metil-5-[5-[(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[1-(difluorometano)sulfonilazetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 60 N-(2-metil-5-[5-(oxan-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 65 N-(2-metil-5-[5-[(2S)-1-(propan-2-sulfonil)azetidid-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(4-metil-3-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo;
 N-(2-metil-5-[5-(oxan-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 70 N-(5-[5-[(1S)-1-(3,3-difluoroazetidid-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(1S)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 75 3-[3-(4-metil-3-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de etilo;
 3-[3-(3-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo;
- 80 3-[3-(3-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidid-1-carboxilato de metilo;
 3-(3-[4-metil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidid-1-carboxilato de metilo;
- 85 3-(3-[4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidid-1-carboxilato de metilo;
- 90 N-(5-[5-(1-metanosulfonil-3-metilazetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- 3-(3-{3-[6-(3-cianopropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{3-[6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(4-metil-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-{3-[4-metil-3-(7-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{3-[6-(2-cianoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{4-metil-3-[6-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(4-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{3-[6-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{4-metil-3-[7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-(2-metil-5-[[5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(2-metil-5-[[5-(oxan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[2-metil-5-({5-[(2R)-oxolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}amino)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[2-metil-5-({5-[(2S)-oxolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}amino)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-(3-{4-metil-3-[7-(3-oxobutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-(3-{3-[7-(3-hidroxi-3-metilbutil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-[2-metil-5-[3-(morfolin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-[3-(4-metil-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-[5-[5-(azetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-[3-(5-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(4-metil-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 7-fluoro-N-[2-metil-5-[5-(oxan-4-ilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 6-metil-N-[2-metil-5-[5-(oxan-4-ilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-(3-{4-metil-3-[6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(4-metil-3-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-[5-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(4-fluoropiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-metil-N-[2-metil-5-[5-(morfolin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-metil-N-(2-metil-5-[5-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(2-metil-5-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-[3-(3-{6-[(2,2-difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(3-{6-[(2-fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(3-{7-hidrogenoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- 3-[3-(3-{6-hidrogenoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-[5-[5-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]-6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-(3-{2-[(1-bencilpiperidin-4-il)oxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-[5-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
- N-[2-metil-5-[5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-(2-metil-5-[[5-[(2R)-oxolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-(2-metil-5-{5-[(2S)-oxolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 5 N-(2-metil-5-{5-(pirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(1-metanosulfonilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(5-[5-(5-hidroxiolan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(5-[5-(5S)-5-hidroxiolan-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(1-acetilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 15 N-(2-metil-5-{5-[(3R)-morfolín-4-il]-3-oxopropil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[(2S)-6-oxopiperidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(5-[5-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 20 (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(2-metil-5-{5-[(2S)-morfolín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[(3-morfolín-4-il)-3-oxopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[3-(3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 25 carboxamida;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
 N-(2-metil-5-[5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 30 N-(5-[5-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3-hidroxiacetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]carbamato de *terc*-
 35 butilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-(morfolín-4-
 il)etilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 3-(morfolín-4-
 il)propilo;
 N-(5-[5-[(2S)-azetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 40 N-(1-metilazetidín-3-il)carbamato de [3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilo;
 3-metoxiazetidín-1-carboxilato de [3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilo;
 N-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo;
 N-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de metilo;
 N-(5-[5-[3-(2-metoxiacetamido)oxetan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 45 N-(2-metil-5-[5-[(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-metil-5-[5-[(2-(morfolín-4-il)acetamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-metil-5-[5-[(2-(oxolan-2-il)acetamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-metil-5-[5-[(2R)-oxolan-2-ilformamido]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 50 N-[2-metil-5-[5-[(2S)-oxolan-2-ilformamido]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-metil-5-[5-[(3-metiloxetan-3-il)formamido]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[(oxan-4-ilformamido)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2-hidroxietilo;
 55 (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-[(2S)-1-acetilazetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-(2-fluoro-5-[5-(1-metanosulfonilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[1-(etanosulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 60 N-(2-fluoro-5-[5-[1-(propan-1-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[1-(piridin-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
 carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[1-(oxolan-3-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 65 N-(2-metil-5-[5-[1-(oxan-4-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]pirrolidin-1-

- carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 (3S)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-[(3S)-4-metanosulfonilmorfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 (3R)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-[(3R)-4-metanosulfonilmorfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[(3R)-4-acetilmorfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-(1-metanosulfonilpirrolidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-(1-acetilpirrolidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
- 15 N-(5-[5-[(2S)-1-acetil-4,4-difluoropirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N,N-dimetilazetidín-1-carboxamida;
 2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 (2S)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 20 3-[[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]azetidín-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-[(1-metanosulfonilazetidín-3-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-[5-[2-(3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[2-(morfolín-4-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-[5-[5-[[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[5-[5-[[3-(metoximetil)azetidín-1-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-[[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il](oxetan-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo;
- (3S)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 30 (3R)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3R)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3S)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- N-(2-metil-5-[5-(morfolín-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 N-(2-metil-5-[5-[(2R)-morfolín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[(2S)-pirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[(2S)-oxopirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-(5-oxopirrolidín-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N-[5-[5-(1-acetilpiperidín-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 40 2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de metilo;
 N-(5-[5-(4-acetilmorfolín-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (2S)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
- N-(5-[5-[(2S)-1-acetilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (2R)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de metilo;
- 45 N-(5-[5-[(2R)-4-acetilmorfolín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-[5-[(2R)-pirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 3-[3-(4-fluoro-3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo;
- (2S)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
- 50 N-(2-metil-5-[5-[(3R)-piperidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (3S)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
- (3R)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
- 55 N-[5-[5-[(3R)-1-metanosulfonilpirrolidín-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- (3R)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de metilo;
- (3S)-3-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de metilo;
- N-(5-[5-[(3S)-1-metanosulfonilpiperidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 60 4-[[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (2S)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (2R)-2-[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de metilo;
- N-(5-[5-[(2R)-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 4-[[3-(3-[imidazo[1,2-a]piridin-3-amido)-4-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]piperidín-1-carboxilato de metilo;
- 65 N-(5-[5-[(1-metanosulfonilpiperidín-4-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- N-(2-metil-5-{5-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 5 N-(2-metil-5-{5-[1-(1H-pirazol-4-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[1-(butan-1-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-fluoro-5-{5-[1-(piridin-3-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-fluoro-5-{5-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(2-fluoro-5-{5-[1-(2-metoxietano)sulfonil]azetidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[1-(difluorometano)sulfonil]azetidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-fluoro-5-{5-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 15 N-(5-{5-[1-(3-metoxipropil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 20 N-(5-{5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-fluoro-5-{5-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(2-fluoro-5-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(4-fluoro-5-{5-(1-metanosulfonilazetidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 25 3-(3-{4-metil-3-[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
 3-[3-(3-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 30 3-[3-(3-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-{5-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-(3-{4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 35 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilazetidin-1-carboxilato de metilo;
 3-[3-(3-{6-[3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 40 3-[3-(3-{8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(2-metil-5-{5-[1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-metil-5-{5-[1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-[3-(3-{6-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 45 3-(3-{3-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 3-(3-{3-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-{5-(azetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 50 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-2,4-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 3-(3-{4-metil-3-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-{3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-(3-{3-[6-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 55 3-[3-(3-{6-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidin-1-carboxilato de metilo;
 N-(5-{5-(3-metoxiazetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-{5-[(3aS)-1-oxo-hexahidro-1H-[1,3]oxazolo[3,4-a]piperazin-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 60 N-(5-{5-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
 3-(3-{4-metil-3-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 65 N-(5-{5-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

- 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo; 6-metil-N-(2-metil-5-{5-[(oxetan-3-iloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2S)-2-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 (2S)-2-[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; N-(2-metil-5-{5-(oxetan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 10 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[3-(3-{6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo; 3-[[3-(4-metil-3-{6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 15 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(5-{5-[(2R)-1-acetilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[(2-oxan-4-il)acetamido]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(1-etilazetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[(2S,4R)-4-hidroxi-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-
- 20 a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[(2R,4R)-4-hidroxi-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-(piperidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[(3S)-4-acetilmorfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 25 N-(2-metil-5-{5-[(3S)-morfolín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolín-4-carboxilato de *terc*-butilo; (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]pirrolidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[3-(2-fluoro-5-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 30 N-(5-{5-[(2S)-azetidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-metanosulfonilazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; 3-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 N-(2-metil-5-{5-[(3R)-pirrolidín-3-ilmetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[(3S)-piperidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-aminooxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[(2S,4S)-4-hidroxi-1-metanosulfonilpirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-
- 40 a]piridin-3-carboxamida; 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(2-metil-5-{5-(piperidín-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-(piperidín-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(3-metanosulfonilazetidín-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-[[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]morfolín-4-carboxamida;
- 45 N-(5-{5-[(azetidín-3-iloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-(3-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-(azetidín-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-(pirrolidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[(2S)-oxolan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 50 N-(5-{5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(5-{5-[1-(1H-imidazol-4-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 3-[5-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo; N-(2-metil-5-{5-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-
- 55 carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[(2R,4R)-4-hidroxipirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; N-(2-metil-5-{5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 60 N-(2-metil-5-{5-[(3S)-pirrolidín-3-ilmetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; 6-fluoro-N-(5-{5-[(2S,4R)-4-hidroxipirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 6-fluoro-N-(5-{5-[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidín-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre 3-[3-(4-metil-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]piridin-

3-amido}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de metilo.

17. Un compuesto seleccionado entre 3-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]piridin-3-amido}-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-sulfonil}propanoato de metilo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en un método de un tratamiento médico, en donde el método del tratamiento médico es para tratar una enfermedad seleccionada entre una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), un trastorno autoinmunitario, una enfermedad metabólica, una enfermedad de fibrosis, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (PAH) e hipertensión pulmonar primaria (PPH).

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, melanoma, un tumor del estroma gastrointestinal, un tumor de mastocitos, mastocitosis, síndrome anafiláctico, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

21. Al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con un agente terapéutico adicional que incluye agentes antieméticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, inhibidores de topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes anti invasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes antineoplásicos y moduladores del receptor de tipo toll.

22. Un compuesto que tiene la fórmula (I) o la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección modulada por actividad cinasa, particularmente c-kit o c-kit y PDGFR (α y β), en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, un trastorno alérgico, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, un trastorno relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, enfermedades neurológicas, enfermedades dermatológicas, una enfermedad de injerto contra huésped, una condición de dolor, un trastorno neoplásico, una enfermedad cardiovascular y cáncer.

23. Un compuesto que tiene la fórmula (I) o la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o composiciones farmacéuticas del mismo de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente, para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la enfermedad o afección modulada por cinasa, particularmente c-kit o c-kit y PDGFR (α y β) se selecciona entre asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), hipertensión pulmonar primaria (PPH), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (solamente a modo de ejemplo, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (solamente a modo de ejemplo, linfomas de linfocitos B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, leucemia mielóide crónica metástasis, dolor relacionado con cáncer, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis ósea, un tumor de mama, renal, de pulmón, de próstata, de páncreas, de colon, de ovario, de tiroides, tumores colorrectales, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis, aterosclerosis, síndrome anafiláctico, angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación cutánea por picadura de insecto, trastornos del SNC y cistitis intersticial.

24. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar asma.

25. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en combinación con un segundo agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el segundo agente terapéutico es un broncodilatador, un agente antiinflamatorio, un

antagonista de leucotrienos o un bloqueador de IgE.

26. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con una inmunoglobulina (Ig), gammaglobulina, preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig, tal como anti-IgE, en particular Omalizumab.
- 5